

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup> FOSAPREPITANT

Fosaprépitan pour injection

150 mg de fosaprépitan/fiole

(sous forme de fosaprépitan diméglumine)

Antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub> de la neurokinine

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9  
Numéro de contrôle : 227022

DATE DE PRÉPARATION :  
13 juin 2019

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	44
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE .....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ÉTUDES CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE.....	39
RÉFÉRENCES.....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>45</b>

**Pr FOSAPREPITANT**  
Fosaprépitan pour injection

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	Poudre lyophilisée / 150 mg par fiole	Édétate disodique, lactose anhydre, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

FOSAPREPITANT (fosaprépitan diméglumine), en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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 chez les femmes 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 au fosaprépitan, 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.
- FOSAPREPITANT 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

Interactions médicamenteuses avec :

- des médicaments, y compris des antinéoplasiques, métabolisés par 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 fosaprépitan. 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 l'infusion et l'administration d'un traitement adéquat. On ne doit pas reprendre la perfusion 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 fosaprépitan (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 fosaprépitan 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** : Le fosaprépitan est un faible inhibiteur du CYP3A4. Il faut user de prudence lorsque l'on administre conjointement le fosaprépitan 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'aprépitan 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 de fosaprépitant 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 par FOSAPREPITANT pour chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Contraceptifs hormonaux** : Le fosaprépitant peut atténuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle doit être employée pendant le traitement par FOSAPREPITANT et dans le mois suivant l'administration de la dernière dose de FOSAPREPITANT (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 de FOSAPREPITANT n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf dans des conditions jugées essentielles (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et Développement).

**Femmes qui allaitent** : Le fosaprépitant 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 par FOSAPREPITANT.

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité du fosaprépitant 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). FOSAPREPITANT 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 fosaprepitant administrée conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone (traitement avec le fosaprepitant) 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 fosaprepitant 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 fosaprepitant pour maîtriser les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) dans une étude clinique**

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

Comme le fosaprepitant est transformé en aprépitant, les effets indésirables associés à l'aprépitant sont également susceptibles d'être observés avec fosaprepitant. 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

**Autres effets indésirables signalés 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 ayant reçu le fosaprepitant**

**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  $\geq 3$  % 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 fosaprépitant, administré en une dose unique de 150 mg chez 1 143 patients, à celle fosaprépitant (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 % p/r à 0,1 %; douleur au point de perfusion : 1,4 % p/r à 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 supérieure à 3 %, indépendamment de leur lien de causalité, est présenté au tableau 2.

**Tableau 2 : Effets indésirables (fréquence  $\geq$  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 %
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Neutropénie	3,9	3,3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	3,1	3,3
Douleur dans le haut de l'abdomen	4,0	2,6
Constipation	10,6	9,6
Diarrhée	7,8	8,7
Dyspepsie	4,4	3,3
Nausées	5,9	6,9
Vomissements	6,6	5,6
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>		
Asthénie	8,6	11,6
Fatigue	4,6	4,9
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	6,6	9,1
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3,3	3,0
Céphalées	4,0	4,1
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Hoquet	5,6	6,3

Selon des analyses de laboratoire cliniquement significatives effectuées pendant la période de suivi (jours 6 à 29), la fréquence d'un taux d'alanine aminotransférase supérieur à 5 fois la LSN était plus élevée chez les patients traités par le fosaprépitant (1,8 %), comparativement à ceux traités par 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  $\geq$  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 fosaprepitant 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 fosaprepitant 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 médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2C9, y compris les antinéoplasiques. L'inhibition modérée du CYP3A4 par l'aprépitant et la faible inhibition du CYP3A4 par le fosaprépitant à 150 mg peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement, alors que l'induction du CYP2C9 par l'aprépitant peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Interactions 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 par la warfarine à long terme, 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 par le fosaprépitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être réduite lors de l'administration de fosaprépitant et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (voir **Interactions 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 le fosaprépitant 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 médicaments 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 si ces substrats étaient administrés par voie intraveineuse.

Il a été démontré que l'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation de la (S)-(-)-warfarine et du tolbutamide, deux substances métabolisées par le CYP2C9. L'administration concomitante de fosaprépitant ou d'aprépitant oral et de ces médicaments ou d'autres produits métabolisés par le CYP2C9, tels que 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 de fosaprépitant 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 rifampicine, 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, fosaprépitant peut entraîner une augmentation plus importante de la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale que si ces substrats étaient 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 signalées 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**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Répercussions cliniques</b>
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 par la warfarine à long terme, 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 fosaprépitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Tolbutamide	ÉC	↓ concentration de tolbutamide	L'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Phénytoïne	T	↓ concentration de phénytoïne	L'aprépitant 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 fosaprépitant à 150 mg administré par voie intraveineuse au jour 1, de manière à ce que l'exposition à la dexaméthasone soit semblable à celle obtenue sans la prise du fosaprépitant 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 fosaprépitant, et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Midazolam (voie orale et i.v.)	ÉC	↑ concentration de midazolam	Les effets possibles d'une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec un traitement au moyen du fosaprépitant. Le fosaprépitant à 150 mg administré par voie 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 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Kétoconazole	ÉC	↑ concentration d'aprépitant	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante de fosaprépitant et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Rifampicine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant	L'administration concomitante de fosaprépitant et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de fosaprépitant et donc de l'efficacité (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Diltiazem	ÉC	↑ concentration d'aprépitant et de diltiazem	Aucune modification significative sur le plan clinique de l'ECG, de la fréquence cardiaque, de l'intervalle PR ou de la tension artérielle au-delà de celles observées lors d'une monothérapie avec le diltiazem (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Paroxétine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant et de paroxétine	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Légende : ÉC = étude clinique; T = théorique

**Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>** : 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 intraveineuse, 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**

Le fosaprépitant 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**

FOSAPREPITANT est offert à une teneur de 150 mg pour perfusion intraveineuse.

FOSAPREPITANT 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**

FOSAPREPITANT à 150 mg est administré uniquement le jour 1 par perfusion sur une période de **20 à 30 minutes** commençant environ 30 minutes avant la chimiothérapie.

FOSAPREPITANT doit être administré conjointement avec un corticostéroïde et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, comme indiqué dans les tableaux ci-dessous. Prière de consulter la notice de l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> administré de façon concomitante avant d'amorcer le traitement avec FOSAPREPITANT 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
FOSAPREPITANT	150 mg (i.v.)	–	–	–
Dexaméthasone*	12 mg (oral)	8 mg (oral)	<b>8 mg 2 f.p.j. (oral)</b>	<b>8 mg 2 f.p.j. (oral)</b>
Antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Consulter la notice de l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> 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
FOSAPREPITANT	150 mg (i.v.)
Dexaméthasone*	12 mg (oral)
Antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Consulter la notice de l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> 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 de l'aprépitant ou du fosaprépitant administré conjointement avec l'ondansétron par voie orale ou d'autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone. Au cours des études cliniques portant sur l'administration d'une chimiothérapie hautement émétisante, l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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 de l'aprépitant administré conjointement avec d'autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone. Lors des études portant sur l'administration d'une chimiothérapie modérément émétisante, l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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 fosaprépitan ou d'aprépitan et de corticostéroïdes.

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

Aucun 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 de 5 à 9). On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > 9).

### **Administration**

FOSAPREPITANT, 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 la fiole. S'assurer que la solution saline est ajoutée dans la fiole en la laissant s'écouler le long de la paroi afin d'éviter la formation d'une mousse. Agiter doucement la fiole. 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 de la fiole 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 fosaprépitan/ml. Retourner doucement le sac 2 ou 3 fois.

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

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

FOSAPREPITANT n'est pas compatible avec les solutions renfermant des cations bivalents (p. ex., Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), y compris le lactate de Ringer et la solution de Hartman. FOSAPREPITANT 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 fosaprépitanat i.v. et 600 mg d'aprépitanat ont été généralement bien tolérées par des sujets en bonne santé. Trois patients sur 33 ayant reçu 200 mg de fosaprépitanat ont présenté une légère thrombose au point de perfusion. Administré à une dose unique quotidienne 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'aprépitanat a été généralement bien toléré. Chez 33 patients cancéreux, l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitanat 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 signalées chez un patient ayant ingéré 1 440 mg d'aprépitanat.

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

L'aprépitanat ne peut être éliminé par hémodialyse.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

L'aprépitanat 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 (NK<sub>1</sub>) chez l'humain. Des essais de criblage secondaire (*counter-screening assays*) ont montré que l'aprépitanat est au moins 3 000 fois plus sélectif pour les récepteurs NK<sub>1</sub> que pour les autres enzymes, transporteurs, canaux ioniques et récepteurs, y compris les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine qui constituent la cible des traitements actuels contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC).

Les études précliniques ont démontré que les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> 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'aprépitanat, traverse la barrière hémato-encéphalique et se fixe aux récepteurs NK<sub>1</sub> du cerveau. Les études précliniques ont révélé que l'aprépitanat 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-HT<sub>3</sub>, et de la dexaméthasone, un corticostéroïde, contre les vomissements consécutifs à l'administration de cisplatine.

## Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'aprépitant 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'aprépitant	1,5	19,5
Jour 3 – Dose orale de 80 mg d'aprépitant	1,4	20,1

**Absorption** : Après l'administration d'une dose unique de fosaprépitant à 150 mg en perfusion intraveineuse de 20 minutes à des volontaires en bonne santé, l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne de l'aprépitant était de 37,38 ( $\pm$  14,75) mcg·h/ml et la concentration maximale moyenne de l'aprépitant était de 4,15 ( $\pm$  1,15) mcg/ml.

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

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

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant au jour 1 et d'une dose unique quotidienne 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 fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant.

Le taux de liaison de l'aprépitant aux protéines plasmatiques est supérieur à 95 %. La moyenne géométrique du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre ( $V_{dss}$ ) est d'environ 66 litres chez l'humain.

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

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

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

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

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

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

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

### Pharmacodynamie

**Occupation des récepteurs  $\text{NK}_1$  :** 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 intraveineuse 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  $\text{NK}_1$  du cerveau atteints et les concentrations plasmatiques moyennes correspondantes d'aprépitant (mcg/ml) au  $T_{\text{max}}$ , puis 24, 48 et 120 heures après l'administration de la dose qui sont présentés tableau 6.

**Tableau 6 Taux d'occupation des récepteurs  $\text{NK}_1$  du cerveau (%) et concentrations plasmatiques d'aprépitant (mcg/ml) après l'administration intraveineuse de fosaprépitant à 150 mg**

Points d'évaluation après la dose	n	Moyenne arithmétique des taux d'occupation des récepteurs $\text{NK}_1$ (%)	Moyenne arithmétique des concentrations plasmatiques d'aprépitant (mcg/ml)
Points d'évaluation après la dose	n	Moyenne arithmétique des taux d'occupation des récepteurs $\text{NK}_1$ (%)	Moyenne arithmétique des concentrations plasmatiques d'aprépitant (mcg/ml)
$T_{\text{max}}$	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 NK<sub>1</sub> et l'efficacité clinique de l'aprépitant n'a pas été établi.

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

### **Populations et affections particulières**

**Enfants** : La pharmacocinétique de l'aprépitant et de FOSAPREPITANT 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'aprépitant au jour 1 et d'une dose quotidienne unique de 80 mg les jours 2 à 5, l'ASC<sub>0-24 h</sub> 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 obtenues chez les adultes plus jeunes. La C<sub>max</sub> était plus élevée, de 10 % au jour 1 et de 24 % au jour 5, chez les personnes âgées, comparativement aux valeurs obtenues chez les adultes plus jeunes. Ces différences ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie de l'aprépitant n'est nécessaire chez les personnes âgées.

**Sexe** : À la suite de l'administration orale d'une dose unique d'aprépitant, l'ASC<sub>0-24 h</sub> et la C<sub>max</sub> 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 courte chez les femmes que chez les hommes, tandis que le T<sub>max</sub> 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<sub>0-24 h</sub> ou de la C<sub>max</sub>. L'administration orale d'une dose unique d'aprépitant chez les sujets hispaniques a produit une augmentation de 27 % de l'ASC<sub>0-24 h</sub> et une augmentation de 19 % de la C<sub>max</sub>, par rapport aux personnes de race blanche. Chez les Asiatiques, l'administration orale d'une dose unique d'aprépitant a entraîné une augmentation de 74 % de l'ASC<sub>0-24 h</sub> et une augmentation de 47 % de la C<sub>max</sub>, 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/m<sup>2</sup> d'augmentation de l'IMC, on a observé une diminution de 8,5 % de l'ASC<sub>0-24 h</sub> et de 10,2 % de la C<sub>max</sub>. 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 fosaprépitant est métabolisé dans divers tissus extrahépatiques; la présence d'une insuffisance hépatique ne devrait donc pas nuire à la transformation du fosaprépitant en aprépitant.

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

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

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

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

Aucun 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

**Fioles :** Conserver à une température de 2 °C à 8 °C.

### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FOSAPREPITANT 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 fiole de verre de 10 ml. Une fiole par boîte.

#### Ingrédient actif :

Chaque fiole de FOSAPREPITANT à 150 mg pour administration intraveineuse renferme 245,3 mg de fosaprèpitant diméglumine équivalant à 150 mg de fosaprèpitant sous forme d'acide libre.

#### Ingrédients non médicinaux :

Chaque fiole de FOSAPREPITANT 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

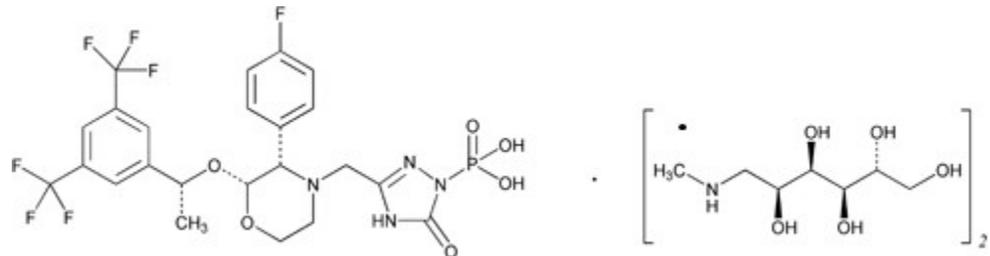
Dénomination commune : Fosaprépitant diméglumine

Nom chimique : Le fosaprépitant diméglumine est un promédicament de l'aprépitant et se décrit par le nom chimique : 1-désoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol [3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-éthoxy]-3-(4-fluorophényl)-4-morpholiny]méthyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1*H*-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 : 1 004,83 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Le fosaprépitant diméglumine est une poudre blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Il est très soluble dans l'eau, soluble dans le *N,N*-diméthylsulfoxyde et insoluble dans le *n*-hexane

pH : Le pH (dans une solution aqueuse à 1 % p/v) se situe entre 6,5 et 8,5.

pKa : 5,40.

## ÉTUDES CLINIQUES

Le fosaprépitan, un promédicament de l'aprépitan, est rapidement transformé en aprepitant après son administration intraveineuse.

Dans des études cliniques bien contrôlées, l'aprepitant 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 témoin actif comparant le fosaprepitant à 150 mg et l'aprepitant oral, l'efficacité du fosaprepitant 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, fosaprepitant 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	Fosaprepitant 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 fosaprepitant 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

P017 L1* (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 <sup>†</sup>	12 mg	Aucune administration	Aucune administration
Ondansétron par voie orale <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	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.

<sup>†</sup>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).

<sup>‡</sup>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 <sup>†</sup> (IC à 95 %)
<b>Réponse complète<sup>‡</sup></b>			
<b>Phase différée<sup>§</sup></b>	78,9	68,5	10,4 (5,1 à 15,9)
Réponse complète <sup>‡</sup>			
Période entière <sup>§§</sup>	77,1	66,9	10,2 (4,8 à 15,8)
Phase immédiate <sup>¶</sup>	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.

<sup>†</sup>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.

<sup>‡</sup>Réponse complète = absence de vomissements et prise d'aucun médicament de secours.

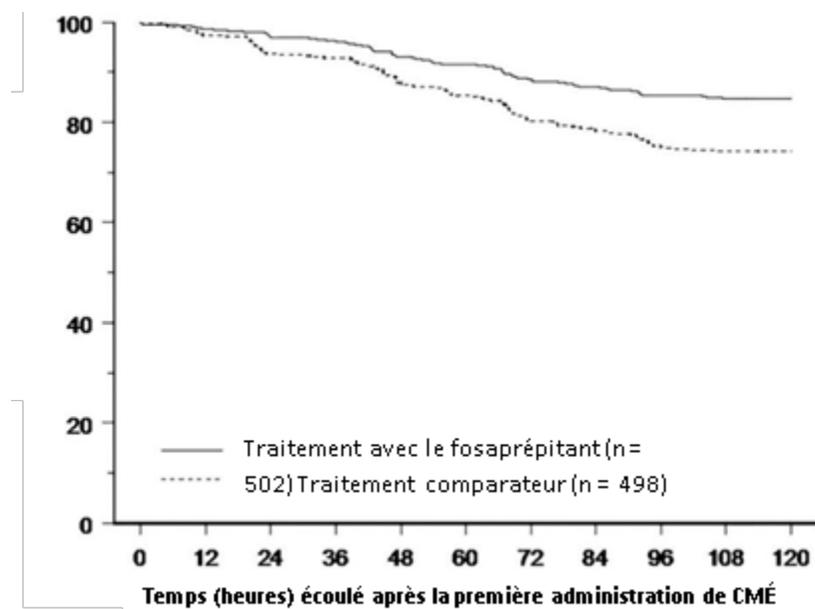
<sup>§</sup>Phase différée = de 25 à 120 heures après l'instauration de la chimiothérapie.

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

<sup>¶</sup>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 ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). 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 <sup>†</sup>	12 mg	8 mg	8 mg 2 f.p.j.	8 mg 2 f.p.j.
Ondansétron	Ondansétron <sup>‡</sup>	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 <sup>§</sup>	12 mg	8 mg	8 mg	8 mg
Ondansétron	Ondansétron <sup>‡</sup>	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.

<sup>†</sup>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).

<sup>‡</sup>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).

<sup>§</sup>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 %. Le fosaprépitant à 150 mg s'est avéré non inférieur au traitement de trois jours avec 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 %)
<b>Réponse complète‡</b>			
<b>Période entière§</b>	71,9	72,3	-0,4 (-4,1 à 3,3)
Phase différée§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5 à 3,7)
<b>Absence de vomissements</b>			
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 (NK<sub>1</sub>). 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<sub>0-24 h</sub> 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 aux 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 125 mg de méthylprednisolone au jour 1 suivie d'une dose orale de 40 mg de méthylprednisolone aux jours 2 et 3.

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

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

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

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

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

L'aprépitant par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois au jour 1 et de 3,3 fois au jour 5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été administrée aux jours 1 et 5 d'un traitement avec l'aprépitant par voie orale (à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg/jour aux jours 2 à 5). Les effets possibles

d'une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec un traitement par le fosaprépitant ou l'aprépitant.

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

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

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

**Rifampicine** : Lorsqu'une dose unique de 375 mg d'aprépitant par voie orale a été administrée au jour 9 d'un traitement de 14 jours au moyen de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a diminué d'environ 11 fois et sa demi-vie terminale moyenne, d'environ 3 fois. L'administration concomitante de fosaprépitant 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 ou modérée, l'administration conjointe de diltiazem à 120 mg 3 fois par jour et d'une perfusion intraveineuse de 100 mg de fosaprépitant durant 15 minutes a entraîné une augmentation de l'ASC de l'aprépitant 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 [± 10,2] mmHg avec le fosaprépitant p/r à 15,6 [± 4,1] mmHg sans le fosaprépitant) et une diminution additionnelle légère de la tension artérielle systolique (moyenne [É.T.] de 29,5 [± 7,9] mmHg avec le fosaprépitant p/r à 23,8 [± 4,8] mmHg sans le fosaprépitant), qui pourrait être significative sur le plan clinique, mais qui n'a pas été associée à des modifications cliniquement significatives de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle PR au-delà de celles observées avec le diltiazem seul.

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie chez l'animal

#### Toxicité aiguë

La dose létale (DL<sub>50</sub>) approximative de l'aprépitant administré par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez les souris femelles et les rates. La DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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 6 mois, à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg 2 f.p.j (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 à la suite de l'administration orale d'aprépitant 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  $\geq 5$  mg/kg 2 f.p.j. (soit une dose supérieure ou égale à 13 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament à la suite de l'administration orale d'aprépitant 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

$\geq 25$  mg/kg 2 f.p.j. (soit une dose supérieure ou égale à 31 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament à la suite de l'administration orale d'aprépitant à 125 mg). Une augmentation légère du poids du foie sans corrélation histologique a été observée à la dose de 500 mg/kg 2 f.p.j. (70 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament à la suite de l'administration orale d'aprépitant 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 à la suite de l'administration orale d'aprépitant à 125 mg) pendant un an.

#### Tolérance locale

Chez les lapins, l'administration intraveineuse, paraveineuse et sous-cutanée de fosaprépitant 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 de fosaprépitan. 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'aprépitan administré par voie orale chez la souris et le rat pendant environ 2 ans. Chez la souris, l'aprépitan 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 2 f.p.j. (femelles) et de 125 mg/kg 2 f.p.j. (mâles et femelles), des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes à la dose de 125 mg/kg 2 f.p.j. (mâles et femelles), et des carcinomes des cellules folliculaires thyroïdiennes à la dose de 125 mg/kg 2 f.p.j. (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 consécutives 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 fosaprépitan.

### **Mutagenèse**

Le fosaprépitan et l'aprépitan 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'aprépitan a présenté des résultats négatifs dans les épreuves suivantes : mutagenèse *in vitro* sur des cellules lymphoblastoïdes 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 micronoyau *in vivo* dans la moelle osseuse des souris.

### **Reproduction**

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

L'aprépitan administré à des rates à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg 2 f.p.j. (à peu près équivalente à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament à la suite de l'administration orale d'aprépitan à 125 mg) n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement, la fertilité ni la survie des embryons et des fœtus.

L'administration de l'aprépitan à des rats mâles à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg 2 f.p.j. (inférieure à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament à la suite de l'administration orale d'aprépitan 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, ni les caractéristiques histologiques des testicules et des épидidymes.

## 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 2 f.p.j. et 25 mg/kg/jour, respectivement ( jusqu'à 1,5 fois l'exposition générale observée avec la dose recommandée chez l'humain adulte après l'administration orale d'aprépitant à 125 mg), on n'a observé aucun effet nuisible au 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;40:403-410.
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 5HT<sub>3</sub> Antagonist and a Corticosteroid in Patients Receiving Anthracyclines or Cyclophosphamide in Addition to High-Dose Cisplatin. *Cancer* 2005, 15 août;104(4):864-868.
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;21:4112-4119.
5. Hesketh PJ, Grunberg, SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD. Combined data from two phase III trials of the NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant plus a 5HT<sub>3</sub> antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 2006;14:354-360.
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;97:3090-3098.
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, 1<sup>er</sup> juillet; publié en ligne.
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;23:2822-2830.
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
10. Monographie de produit - <sup>PR</sup>EMEND® IV (fosaprépitant pour injection) 150 mg de fosaprépitant/flacon (Merck Canada Inc.), Date de révision : 17 octobre 2018, Numéro de contrôle : 218162

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr FOSAPREPITANT

#### Fosaprépítant pour injection (sous forme de fosaprépítant diméglumine)

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de FOSAPREPITANT pour la vente au Canada et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FOSAPREPITANT. 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. Certains renseignements contenus dans la notice précédente 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

##### Raisons d'utiliser ce médicament

FOSAPREPITANT, en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone, est indiqué pour prévenir les nausées et les vomissements associés à votre chimiothérapie.

##### Effets de ce médicament

FOSAPREPITANT appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>). Le fosaprépítant est rapidement transformé en aprépítant après son administration intraveineuse. L'aprépítant agit en bloquant la neurokinine, une substance présente dans le cerveau qui cause les nausées et les vomissements.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre FOSAPREPITANT si vous êtes allergique au fosaprépítant diméglumine, à l'aprépítant ou à l'un des ingrédients du produit.

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

##### Ingrédient médicamenteux

Fosaprépítant diméglumine

##### Ingrédients non médicinaux importants

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

##### Formes posologiques

Poudre pour injection. Offert en fiole de 150 mg de fosaprépítant.

#### 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 fosaprepítant et au cours du mois suivant la dernière dose fosaprepítant.

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 FOSAPREPITANT informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tout problème médical passé ou présent;
- de tout problème de 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

FOSAPREPITANT 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, y compris les médicaments 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 interagissent correctement avec FOSAPREPITANT :

- médicaments contre l'anxiété (comme l'alprazolam et le midazolam)
- contraceptifs hormonaux (leur efficacité pourrait être réduite)
- kétoconazole (un antifongique)
- rifampicine (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**

FOSAPREPITANT peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Dose habituelle**

FOSAPREPITANT à 150 mg administré au jour 1 seulement

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

#### **Surdosage**

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.

Comme tous les médicaments d'ordonnance, fosaprepitant 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

#### **EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE**

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 fosaprepitant.

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 fosaprepitant peuvent également survenir avec fosaprepitant.

- 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

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À SUIVRE</b>				
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/avaler 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 sévères, 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 FOSAPREPITANT.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

**Entreposez FOSAPREPITANT et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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 de FOSAPREPITANT :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé qui contient les renseignements pour les consommateurs, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 13 juin 2019