

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Akynzeo^{MD}
gélules de nétupitant / palonosétron

300 mg de nétupitant / 0,5 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron)

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs NK₁/antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

A04AA55

Thérapeutique Knight inc.
3400, boul. de Maisonneuve Ouest, bureau 1055
Montréal, Québec
Canada H3Z 3B8

Date d'approbation initiale:
15 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 268600

Akynzeo^{MD} est une marque déposée

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ÉTUDES CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	36

Pr Akynzeo^{MD}
gélules de nétupitant / palonosétron

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule : 300 mg/0,5 mg nétupitant/palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron)	Monocaprylocaprato de glycérol, cellulose microcristalline, esters de saccharose et d'acide laurique, povidone K-30, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium, glycérol, dioléate de polyglycéryl, eau purifiée, hydroxyanisole butylé (BHA), gélatine, sorbitol, 1,4-sorbitane, dioxyde de titane, gomme-laque (partiellement estérifiée), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, propylèneglycol. Peut contenir de la lécithine dérivée du soya à l'état de traces, des triglycérides à chaîne moyenne et de l'éthanol dénaturé.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Akynzeo^{MD} (nétupitant/palonosétron), en association avec la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement des adultes, une fois par cycle de chimiothérapie, pour :

- la prévention des nausées et des vomissements immédiats et tardifs associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante;
- la prévention des nausées et des vomissements immédiats associés à un traitement anticancéreux modérément émétisant non maîtrisés par un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ administré seul.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. En règle générale, il faut user de prudence en cas d'administration aux patients âgés, parce que leurs capacités fonctionnelles hépatique, rénale et cardiaque sont souvent amoindries et qu'il est fréquent qu'ils soient atteints d'autres maladies ou prennent d'autres médicaments.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'**Akynzeo** n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

- **Akynzeo^{MD}** (nétupitant/palonosétron) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux principes actifs de ce produit, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- **Akynzeo** est contre-indiqué pendant la grossesse.
- **Akynzeo** ne doit pas être utilisé avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride. L'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) par le nétupitant peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments ainsi que des réactions graves ou potentiellement mortelles (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec d'autres produits médicinaux, notamment avec des agents chimiothérapeutiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) métabolisés par la **CYP3A4** (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Généralités

Akynzeo^{MD} contient du sorbitol et du saccharose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de carence en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Akynzeo peut également contenir de la lécithine dérivée du soja à l'état de traces. Par conséquent, les patients ayant une hypersensibilité connue aux arachides ou au soja doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes d'une réaction allergique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène du nétupitant. Le nétupitant ne s'est pas révélé être génotoxique lors du test d'Ames ni du test de détection de mutations dans les cellules de lymphomes de souris ou du test du micronoyau chez le rat *in vivo* (voir **TOXICOLOGIE, Génotoxicité**).

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de plusieurs types de tumeurs touchant les glandes surrénales, le foie, les glandes mammaires et d'autres tissus et organes a été observée lorsque le palonosétron a été administré à de fortes doses dans le cadre d'une étude évaluant la carcinogénèse chez le rat. Dans le cadre d'une étude menée chez la souris, ces trouvailles n'ont pas été attribuées au traitement par le palonosétron (voir **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse**). Les données expérimentales indiquent que le palonosétron n'est pas mutagène (voir **TOXICOLOGIE, Génotoxicité**).

Appareil cardiovasculaire/allongement de l'intervalle QTc

Une étude d'évaluation électrocardiographique (ECG) a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé qui ont reçu par voie orale des doses de 200 ou de 600 mg de nétupitant en association avec des doses de 0,5 et de 1,5 mg de palonosétron, respectivement. Un léger allongement de l'intervalle QTc a été observé, avoisinant en moyenne 4 ms (200/0,5 mg) et 6 ms (600/1,5 mg) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**).

De nombreux médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes, une tachyarythmie ventriculaire polymorphe pouvant être asymptomatique ou se manifester sous la forme d'étourdissements, de palpitations, d'une syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque comprennent, sans s'y limiter, les antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., le syndrome du QT long, une forme congénitale), les anomalies électrolytiques ou les états qui peuvent causer des anomalies électrolytiques (p. ex., les troubles de l'alimentation), les maladies cardiaques (p. ex., l'insuffisance cardiaque congestive, l'ischémie myocardique, les maladies du système de conduction) et la bradycardie ou la bradyarythmie. La prudence s'impose également chez les patients qui prennent des antiarythmiques, d'autres produits médicaux qui entraînent un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques, ou des médicaments qui inhibent le métabolisme du nétupitant ou du palonosétron (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant d'administrer **Akynzeo**.

Agents chimiothérapeutiques qui sont des substrats de la CYP3A4

Le nétupitant est un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et peut accentuer l'exposition aux agents chimiothérapeutiques qui sont des substrats de la CYP3A4 (p. ex., le docetaxel). Les patients doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler toute augmentation de la toxicité des agents chimiothérapeutiques qui sont des substrats de la CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nétupitant pourrait également nuire à l'efficacité des agents chimiothérapeutiques activés par le métabolisme de la CYP3A4.

Constipation

Comme le palonosétron peut augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration d'**Akynzeo**.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées en présence d'hypersensibilité connue ou non à d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃.

Déficience psychomotrice

Akynzeo peut altérer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Comme **Akynzeo** peut causer des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue, les patients

doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule ni de faire fonctionner une machine jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent à **Akynzeo**.

Syndrome sérotoninergique ou événements évoquant un syndrome neuroleptique malin

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ou des événements évoquant un syndrome neuroleptique malin ont été rapportés avec l'emploi d'antiémétiques de la famille des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, surtout lorsqu'ils étaient administrés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques ou neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée).

Comme ces syndromes risquent d'entraîner des affections pouvant mettre la vie en danger, il faut cesser le traitement si de tels événements surviennent et instaurer un traitement symptomatique de soutien. Dans les cas où un traitement concomitant par **Akynzeo** et un médicament agissant sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier au moment de l'instauration du traitement et des augmentations de la dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Populations particulières

Femmes aptes à procréer/Contraception chez la femme

Les femmes enceintes ou qui ont l'intention de le devenir ne doivent pas prendre **Akynzeo**. Toutes les femmes préménopausées doivent faire un test de grossesse avant le traitement. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après la fin du traitement par ce médicament.

Femmes enceintes

Akynzeo est contre-indiqué pendant la grossesse.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du nétupitant chez les femmes enceintes. Les études sur le nétupitant chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction, notamment des effets tératogènes chez les lapins à des doses inférieures à la dose unique recommandée chez l'humain (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du palonosétron chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect du palonosétron sur la reproduction (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**).

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le nétupitant ou le palonosétron sont présents dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont présents dans le lait maternel et en raison du pouvoir tumorigène potentiel du palonosétron décelé dans le cadre de l'étude sur le pouvoir cancérigène chez les rats (voir **TOXICOLOGIE**), **Akynzeo** ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent, et les femmes traitées doivent s'abstenir d'allaiter pendant un mois après l'administration de la dernière dose.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. En règle générale, il faut user de prudence en cas d'administration aux patients âgés, parce que leurs capacités fonctionnelles hépatique, rénale et cardiaque sont souvent amoindries et qu'il est fréquent qu'ils soient atteints d'autres maladies ou prennent d'autres médicaments.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'**Akynzeo** n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie d'**Akynzeo** n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de 5 à 9). Les données sur l'utilisation d'**Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (grade C, score de Child-Pugh > 9) sont limitées. Il faut éviter d'utiliser **Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison du risque d'une exposition accrue au nétupitant (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie d'**Akynzeo** n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron et du nétupitant n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale nécessitant une hémodialyse. Aucune donnée n'existe relativement à l'efficacité et à l'innocuité d'**Akynzeo** chez ces patients. Il faut éviter d'utiliser **Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après l'administration d'**Akynzeo**^{MD} dans le cadre des études cliniques ont été les céphalées (3,6 %), la constipation (3,0 %) et la fatigue (1,2 %).

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Chimiothérapie à base de cisplatine (cycle 1)

Dans le cadre d'une étude menée chez des patients recevant un cycle unique d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine (NETU-07-07), 136 patients ont été traités par **Akynzeo**. Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus au cours du traitement (EIST) rapportés à une fréquence $\geq 2\%$ dans le groupe **Akynzeo** comparativement au groupe recevant le palonosétron seul.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement (EIST) observés chez $\geq 2\%$ ^a des patients atteints de cancer recevant Akynzeo et une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine (cycle 1) (Étude NETU-07-07)

Classification par appareil, système ou organe Terme préférentiel	nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg (n = 136) n (%)	palonosétron 0,5 mg (n = 136) n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Leucocytose	5 (3,7)	10 (7,4)
Lymphocytose	3 (2,2)	1 (0,7)
Neutrophilie	5 (3,7)	4 (2,9)
Troubles cardiaques		
Bloc de branche	3 (2,2)	-
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale haute	3 (2,2)	2 (1,5)
Constipation	4 (2,9)	1 (0,7)
Dyspepsie	6 (4,4)	2 (1,5)
Troubles généraux		
Asthénie	12 (8,8)	13 (9,6)
Fatigue	6 (4,4)	3 (2,2)
Investigations		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	9 (6,6)	9 (6,6)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	6 (4,4)	5 (3,7)
Hausse du taux sanguin d'urée	3 (2,2)	9 (6,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	5 (3,7)	11 (8,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	5 (3,7)	9 (6,6)
Troubles respiratoires		
Hoquet	7 (5,1)	7 (5,1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Érythème	4 (2,9)	2 (1,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	3 (2,2)	1 (0,7)

a. (%) = nombre (pourcentage) de patients qui ont présenté au moins un événement pour chaque classification par appareil, système ou organe et chaque terme préférentiel.

Chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (cycle 1)

Dans le cadre d'une étude au cours de laquelle les patients ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (NETU-08-18), 725 patients ont reçu **Akynzeo** au cours du cycle 1, et 635 de ces patients ont poursuivi le traitement pendant 8 cycles dans le cadre d'une phase de prolongation de plusieurs cycles. Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus au cours du traitement (EIST) rapportés à une fréquence $\geq 2\%$ dans le groupe **Akynzeo** comparativement au groupe recevant le palonosétron seul au cours du cycle 1 (voir Tableau 2). Le pourcentage de patients ayant signalé au moins 1 EIST était plus élevé au cycle 1 et a diminué jusqu'au cycle 6 dans le groupe nétupitant/palonosétron et dans le groupe palonosétron, sauf aux cycles 4 et 5 dans le groupe nétupitant/palonosétron (1,6 %, 5 patients sur 317 et 2,2 %, 7 patients sur 317).

Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours du traitement (EIST) observés chez $\geq 2\%$ ^a des patients atteints de cancer recevant Akynzeo et une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (cycle 1) (Étude NETU-08-18)

Classification par appareil, système ou organe Terme préférentiel	nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg (n = 725) n (%)	palonosétron 0,5 mg (n = 725) n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie	26 (3,6)	24 (3,3)
Leucopénie	96 (13,2)	90 (12,4)
Lymphopénie	21 (2,9)	14 (1,9)
Neutropénie	173 (23,9)	182 (25,1)
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	31 (4,3)	26 (3,6)
Nausées	22 (3,0)	27 (3,7)
Stomatite	17 (2,3)	9 (1,2)
Troubles généraux		
Asthénie	59 (8,1)	50 (6,9)
Fatigue	47 (6,5)	38 (5,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	25 (3,4)	32 (4,4)
Hyperglycémie	24 (3,3)	25 (3,4)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	15 (2,1)	11 (1,5)
Céphalées	64 (8,8)	52 (7,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	253 (34,9)	253 (34,9)

a. (%) = nombre (et pourcentage) de patients atteints (les patients qui ont présenté plusieurs événements ont été inclus une seule fois par ligne).

Études ayant évalué l'innocuité de plusieurs cycles de traitement chez des patients recevant une chimiothérapie à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatine ou de doxorubicine
Dans le cadre d'une autre étude, un total de 413 patients recevant un premier cycle ou un cycle subséquent de chimiothérapie (schémas à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatine et de doxorubicine) ont été répartis aléatoirement pour recevoir **Akynzeo** (n = 309) ou de l'aprépitant et du palonosétron (n = 104). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été signalé.

Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques

Pendant les études cliniques pivots, les effets indésirables survenus au cours du traitement suivants ont été observés à un taux de plus de 2 % chez les patients traités par **Akynzeo** :

Troubles du système sanguin et lymphatique : Neutropénie fébrile, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : Palpitations, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale

Troubles généraux et affections au point d'administration : Pyrexie

Investigations : Hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse du taux sanguin de créatinine phosphokinase, hausse de la glycémie, baisse de la tension artérielle, élévation de la tension artérielle, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation du nombre de neutrophiles, augmentation de la leucocytémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyponatrémie

Troubles de l'appareil musculo-squelettique et des tissus conjonctifs : Dorsalgie

Troubles du système nerveux : Dysgueusie

Troubles psychiatriques : Insomnie

Troubles rénaux et urinaires : Protéinurie

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

La fréquence des hausses concomitantes des taux des transaminases > 3 fois la LSN et du taux de bilirubine totale était semblable dans les deux groupes des études de phase III ayant comparé **Akynzeo** au palonosétron administré par voie orale (voir Tableau).

Tableau 3 : Résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique

Variations des résultats des épreuves de laboratoire	nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg (n = 861)	palonosétron 0,5 mg (n = 861)
ASAT > 3 x LSN et/ou ALAT > 3 x LSN et Bilirubine totale > LSN	3 (0,3 %)	5 (0,6 %)
ASAT > 10 x LSN et/ou ALAT > 10 x LSN et Bilirubine totale > LSN	-	2 (0,2 %)
ASAT > 3 x LSN et/ou ALAT > 3 x LSN et Bilirubine totale ≥ 2 x LSN	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **Akynzeo^{MD}** doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent également des médicaments principalement métabolisés par la CYP3A4, notamment des agents chimiothérapeutiques. L'inhibition de la CYP3A4 par le nétupitant peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments concomitants, qui peut durer plusieurs jours (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Aperçu

Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur modéré de la CYP3A4.

La liste des interactions médicamenteuses possibles figurant ci-dessous n'est pas exhaustive. Il faut éviter les médicaments qui allongent l'intervalle QTc, qui réduisent la concentration en électrolytes ou qui inhibent la CYP3A4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire/allongement de l'intervalle QTc** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque**).

Interactions médicament-médicament

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

La prudence s'impose lorsqu'**Akynzeo** est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc ou à la torsade de pointes comprennent, sans s'y limiter, les antiarythmiques de classes Ia, III et IC, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les opiacés, les macrolides et analogues, les quinolones, la pentamidine, les antipaludiques, les antifongiques azolés, le dompéridone, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, le trioxyde de diarsenic, les inhibiteurs de la histone-désacétylase et les antagonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques.

Médicaments qui agissent sur les électrolytes

La prudence s'impose lorsqu' **Akynzeo** est utilisé avec des médicaments qui peuvent réduire la concentration en électrolytes comprenant, sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques associés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Interaction avec les inhibiteurs de la CYP3A4

Le nétupitant est un substrat de la CYP3A4. Les inhibiteurs de la CYP3A4 peuvent faire augmenter la concentration plasmatique de nétupitant. Les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 comprennent, sans s'y limiter, le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'indinavir, le nelfinavir et le ritonavir. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec le nétupitant n'est pas recommandée.

Interaction avec les substrats de la CYP3A4

Akynzeo (nétupitant/palonosétron) doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par un médicament, y compris les agents chimiothérapeutiques, métabolisé principalement par la CYP3A4. Les concentrations plasmatiques des substrats de la CYP3A4 peuvent augmenter lorsque ceux-ci sont administrés conjointement avec **Akynzeo**. L'effet inhibitoire sur la CYP3A4 peut durer plusieurs jours. La prudence et une surveillance étroite sont conseillées chez les patients qui reçoivent des agents chimiothérapeutiques métabolisés par la CYP3A4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des études *in vitro* ont montré que le palonosétron est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par les isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Le palonosétron n'inhibe ni n'induit les isoenzymes du cytochrome P450 à des concentrations importantes sur le plan clinique (l'isoenzyme CYP2C19 n'a fait l'objet d'aucune étude à ce sujet) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec Akynzeo

Dénomination commune	Réf.	Effet	Observation clinique
Pimozide	T	Augmentation de la concentration du pimozide	Peut causer des réactions graves ou potentiellement mortelles.
Terfénadine	T	Augmentation de la concentrations de la terfénadine	Peut causer des réactions graves ou potentiellement mortelles.
Astémizole	T	Augmentation de la concentration d'astémizole	Peut causer des réactions graves ou potentiellement mortelles.
Cisapride	T	Augmentation de la concentration de cisapride	Peut causer des réactions graves ou potentiellement mortelles.
Dexaméthasone	EC ^a	Une dose unique de nétupitant a augmenté du double l'ASC de la dexaméthasone. Le profil PC du nétupitant est demeuré inchangé après son administration concomitante avec la dexaméthasone.	Il est recommandé de réduire de 50 % la dose de dexaméthasone.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec Akynzeo

Dénomination commune	Réf.	Effet	Observation clinique
Docetaxel	EC	L'administration concomitante avec Akynzeo a augmenté de 35 % l'ASC du docetaxel.	Il faut user de prudence et surveiller la survenue de réactions indésirables chez les patients recevant des agents chimiothérapeutiques métabolisés par la CYP3A4.
Étoposide	EC	L'administration concomitante avec Akynzeo a augmenté de 28 % l'ASC de l'étoposide.	Il faut user de prudence et surveiller la survenue de réactions indésirables chez les patients recevant des agents chimiothérapeutiques métabolisés par la CYP3A4.
Cyclophosphamide	EC	L'administration concomitante avec le nétupitant n'a montré aucun effet constant.	Il faut user de prudence et surveiller la survenue de réactions indésirables chez les patients recevant des agents chimiothérapeutiques métabolisés par la CYP3A4.
Érythromycine	EC	L'administration concomitante avec le nétupitant a augmenté de 1,3 fois l'ASC de l'érythromycine. La pharmacocinétique du nétupitant n'a pas été modifiée.	Cet effet n'a pas été considéré comme étant important sur le plan clinique.
Midazolam	EC	L'administration concomitante avec le nétupitant a augmenté de 2,4 fois l'ASC du midazolam. La pharmacocinétique du nétupitant n'a pas été modifiée.	Cet effet n'a pas été considéré comme étant important sur le plan clinique. Il faut prendre en considération les effets potentiels de l'augmentation de l'ASC du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par la CYP3A4 (p. ex., alprazolam, triazolam).
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, lévonorgestrel)	EC	L'administration concomitante avec Akynzeo a augmenté de 1,4 fois l'ASC du lévonorgestrel. Aucun effet important sur l'éthinyloestradiol n'a été observé. La pharmacocinétique du nétupitant et celle du palonosétron n'ont pas été modifiées.	Des effets importants sur le plan clinique sur la contraception hormonale sont peu probables.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec Akynzeo

Dénomination commune	Réf.	Effet	Observation clinique
Inducteurs de la CYP3A4 (p. ex., rifampine)	EC	La présence de rifampine a augmenté de 5,2 fois l'ASC du nétupitant. La pharmacocinétique du palonosétron n'a pas été modifiée.	Il faut éviter l'utilisation concomitante d' Akynzeo et d'inducteurs puissants de la CYP3A4.
Inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole)	EC	La présence de kétoconazole a augmenté de 1,8 fois l'ASC du nétupitant. La pharmacocinétique du palonosétron n'a pas été modifiée.	La prudence est recommandée lorsqu' Akynzeo est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4.
Substrats de la P-gp (p. ex., digoxine)	EC	Les données d'études <i>in vitro</i> montrent que le nétupitant est un inhibiteur de la P-gp. Le nétupitant n'a pas altéré l'ASC de la digoxine, mais a augmenté de 1,09 fois la C _{max} .	Cet effet inhibiteur pourrait être plus marqué, donc cliniquement pertinent, chez les patients atteints de cancer, particulièrement chez ceux dont la fonction rénale est anormale. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le nétupitant est administré en concomitance avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran ou la colchicine.
Médicaments sérotoninergiques	É ^b	Des cas de syndrome sérotoninergique associés à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (notamment les ISRS et les IRSN) ont été rapportés.	La prudence est recommandée lorsqu' Akynzeo est administré en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques.
Substrats de l'UGT2B7 (p. ex., zidovudine, acide valproïque, morphine)	IV	Les données d'études <i>in vitro</i> indiquent que le nétupitant inhibe l'enzyme UGT2B7.	La pertinence clinique de cet effet n'est pas connue. La prudence est recommandée lorsqu' Akynzeo est administré en concomitance avec un substrat de cette enzyme administré par voie orale.

- a. EC = essai clinique
b. É = étude de cas
c. T = cas théorique
d. IV = *in vitro*

Légende

ASC : aire sous la courbe; PC : pharmacocinétique; P-gp : glycoprotéine P; C_{max} : concentration maximale; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; IRSN : inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.

Selon les données d'études *in vitro*, le nétupitant pourrait inhiber l'efflux du transporteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP pour *Breast Cancer Resistance Protein*) et des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp). L'importance de cet effet sur le plan clinique n'a pas été établie pour la BCRP. Une étude clinique sur la digoxine n'a mis en évidence aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre le nétupitant et la P-gp.

Aucune interaction pharmacocinétique importante sur le plan clinique n'a été observée entre le nétupitant et le palonosétron administrés par voie orale.

Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 intestinale et doivent par conséquent être évités pendant le traitement par **Akynzeo** (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Akynzeo^{MD} (nétupitant/palonosétron) est administré par voie orale à raison de 1 gélule par cycle de chimiothérapie.

La dose de dexaméthasone recommandée pour administration orale doit être réduite de moitié environ en cas d'administration concomitante avec **Akynzeo** (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

La gélule d'**Akynzeo** doit être avalée entière.

Akynzeo peut être pris avec ou sans aliments.

Akynzeo ne doit pas être utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements dans les jours qui suivent une chimiothérapie, s'il n'est pas administré en association avec une autre chimiothérapie.

Posologie recommandée et adaptation posologique

Chimiothérapie hautement émétisante, notamment la chimiothérapie à base de cisplatine

Jour 1 : 1 gélule d'**Akynzeo** administrée par voie orale environ 1 heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie; de la dexaméthasone à 12 mg doit être administrée par voie orale 30 minutes avant la chimiothérapie.

Jours 2 à 4 : dexaméthasone à 8 mg par voie orale une fois par jour.

Chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, et chimiothérapie qui n'est pas considérée comme étant hautement émétisante

Jour 1 : 1 gélule d'**Akynzeo** administrée par voie orale environ 1 heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie; de la dexaméthasone à 12 mg doit être administrée par voie orale 30 minutes avant la chimiothérapie.

Jours 2 à 4 : L'administration de dexaméthasone aux jours 2 à 4 n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie d'**Akynzeo** n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de 5 à 9). Les données sur l'utilisation d'**Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (grade C, score de Child-Pugh > 9) sont limitées. Il faut éviter d'utiliser **Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison du risque d'une exposition accrue au nétupitant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Insuffisance hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**, **Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie d'**Akynzeo** n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques d'**Akynzeo** n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale nécessitant une hémodialyse. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser **Akynzeo** chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Insuffisance rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**, **Insuffisance rénale**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'**Akynzeo** n'ont pas été établies chez les enfants. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**, **Personnes âgées**). En règle générale, il faut user de prudence en cas d'administration aux patients âgés, parce que leurs capacités fonctionnelles hépatique, rénale et cardiaque sont souvent amoindries et parce qu'il est fréquent qu'ils soient atteints d'autres maladies ou qu'ils prennent d'autres médicaments.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucune donnée portant précisément sur le traitement d'un surdosage d'**Akynzeo**^{MD} et aucun antidote n'est connu.

En cas de surdosage, il faut cesser le traitement par **Akynzeo**, amorcer un traitement de soutien général et surveiller le patient. En raison de l'effet antiémétique du nétupitant et du palonosétron,

l'induction des vomissements par un médicament peut ne pas être efficace. Aucune étude portant sur la dialyse n'a été effectuée. Cependant, en raison de l'important volume de distribution du palonosétron et du nétupitant, il est peu probable que la dialyse soit efficace en cas de surdosage.

Dans le cadre d'une étude d'établissement de la posologie, 50 adultes atteints de cancer ont reçu du palonosétron par voie orale à la dose de 90 µg/kg (l'équivalent d'une dose fixe de 6 mg chez un patient pesant 70 kg). Cette dose équivaut à environ 12 fois la dose recommandée par voie orale, qui est de 0,5 mg. L'incidence des effets indésirables observée dans le groupe de patients ayant reçu cette dose était comparable à celle des autres groupes de patients ayant reçu d'autres doses; aucune relation dose-effet n'a été observée.

La dose la plus élevée de nétupitant administrée à 1169 patients atteints de cancer était de 300 mg et la dose la plus élevée de nétupitant administrée à 49 sujets en bonne santé était de 600 mg. Une incidence similaire d'effets indésirables a été observée avec la dose la plus élevée comparativement à des doses plus faibles de nétupitant dans les populations respectives de patients atteints de cancer et de sujets en bonne santé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Akynzeo^{MD}, un médicament d'association à doses fixes combinant le nétupitant et le palonosétron, possède un double mode d'action ciblant à la fois les voies neurologiques des récepteurs 5-HT₃ et NK₁.

Le nétupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P/neurokinine 1 (NK₁) chez l'humain. La phase tardive des vomissements a été associée à l'activation des récepteurs NK₁ de la famille des tachykinines (largement distribués dans les systèmes nerveux central et périphérique) par la substance P. Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nétupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ayant une forte affinité de liaison pour ces récepteurs et une faible affinité, sinon aucune, pour d'autres récepteurs. Les substances chimiothérapeutiques provoquent des nausées et des vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du nerf vague, ce qui déclenche le réflexe de vomissement.

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Palonosétron : L'effet du palonosétron administré seul sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par un placebo et un comparateur actif menée auprès de sujets en bonne santé (de 42 à 46 sujets par groupe de traitement) ayant reçu du palonosétron par voie intraveineuse à raison d'une dose unique de 0,25 mg, 0,75 mg et 2,25 mg. Une augmentation dose-dépendante de l'intervalle QTc par rapport à la valeur de départ a été observée au jour 1. Dans le groupe ayant reçu le palonosétron à raison de 0,75 mg, une différence statistiquement significative par rapport au

placebo a été observée au niveau de la variation moyenne de l'intervalle QTc initiale, soit de 3,39 ms (IC à 90 % : 0,06 – 6,72) 1 heure après l'administration. Dans le groupe ayant reçu le palonosétron à raison de 2,25 mg, un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc a été observé de 15 minutes à 2 heures après l'administration, la différence maximale par rapport au placebo étant de 4,78 ms (IC à 90 % : 1,44 – 8,11) à 1 h.

Association nétupitant/palonosétron : Des études non cliniques indiquent que l'association nétupitant/palonosétron pourrait bloquer les canaux ioniques intervenant dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires, et allonger la durée du potentiel d'action; cet effet a été associé à une bradycardie concomitante. Une étude à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par un placebo et un comparateur actif, reposant sur un ECG après l'administration d'une dose unique, a été menée auprès de sujets en bonne santé (n = 48 et 49 sujets par groupe de traitement) recevant un des deux traitements d'association à administration orale suivants : a) 200 mg de nétupitant/0,50 mg de palonosétron et b) 600 mg de nétupitant/1,5 mg de palonosétron. L'allongement ponctuel estimatif le plus important de l'intervalle QTcF par rapport au placebo et à la valeur de départ ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) a été de 4,39 ms (IC à 90 % : 2,47 – 6,31) 14 h après l'administration de 200 mg de nétupitant et de 0,50 mg de palonosétron, et de 5,8 ms (IC à 90 % : 3,98 – 7,62) 16 heures après l'administration de 600 mg de nétupitant et de 1,5 mg de palonosétron.

Une réduction de la fréquence cardiaque a été observée dans les deux groupes traités par l'association nétupitant/palonosétron. Des différences statistiquement significatives ont été mises en évidence par rapport au placebo au niveau de la variation moyenne de la fréquence cardiaque entre la valeur de départ et celles obtenues de 1 à 36 heures après l'administration du traitement, dans les deux groupes, les variations moyennes de la fréquence cardiaque ajustées en fonction du placebo et par rapport à la valeur de départ se situant entre -2 et -6 bpm pour la période d'observation.

Occupation des récepteurs NK1 : Le taux d'occupation des récepteurs NK₁ lié au schéma posologique du nétupitant dans le traitement des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie a été évalué chez l'humain dans le cadre d'une étude utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP). Il a été montré que le nétupitant traverse la barrière hématoencéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK₁ dans le striatum de 92,5 %, de 86,5 %, de 85,0 %, de 78,0 % et de 76,0 %, respectivement, 6, 24, 48, 72 et 96 heures après l'administration de 300 mg de nétupitant.

Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques maximales de nétupitant et de palonosétron ont été atteintes en environ 5 heures après l'administration d'une dose unique d'**Akynzeo** chez des sujets en bonne santé à jeun (voir Tableau).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne et % du coefficient de variation) après l'administration d'une dose unique d'Akynzeo chez des sujets en bonne santé

	nétupitant	palonosétron
C_{\max} (ng/mL)	434 (56)	1,53 (25)
T_{\max}^a (h)	5 (2-12)	5 (1-12)
ASC (ng·h/mL)	14 401 (51)	56,7 (33)
$T_{1/2}$ (h)	96 (61)	44 (34)

a. médiane (min.-max.)

L'exposition générale au nétupitant et au palonosétron était similaire que le médicament soit administré à jeun ou non.

Chez les patients atteints de cancer qui ont reçu une dose unique d'**Akynzeo** 1 heure avant la chimiothérapie (docetaxel, étoposide ou cyclophosphamide), la C_{\max} et l'ASC du nétupitant et de ses métabolites étaient similaires à celles observées chez les sujets en bonne santé. La C_{\max} et l'ASC moyennes du palonosétron étaient similaires chez les patients atteints de cancer et chez les sujets en bonne santé.

Absorption

Nétupitant

Dans le cadre des études portant sur l'administration d'une dose unique par voie orale, la concentration plasmatique du nétupitant était mesurable de 15 minutes à 3 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques ont subi un processus d'absorption de premier ordre et ont atteint la C_{\max} en environ 5 heures. Les augmentations de la C_{\max} et de l'ASC étaient plus importantes que les augmentations de la dose dans l'intervalle des doses de 10 mg à 300 mg, et elles étaient proportionnelles à la dose dans l'intervalle des doses de 300 mg à 450 mg.

Une analyse des données groupées a montré que l'exposition au nétupitant était plus élevée chez les femmes que chez les hommes; la C_{\max} , l'ASC et la demi-vie étaient 1,31 fois, 1,02 fois et 1,36 fois plus élevées, respectivement.

L'ASC_{0-∞} et la C_{\max} du nétupitant étaient 1,1 fois et 1,2 fois plus élevées, respectivement, après un repas riche en graisses.

Aucune donnée n'existe relativement à la biodisponibilité absolue du nétupitant chez l'humain. À partir des données de deux études portant sur l'administration intraveineuse de nétupitant, la biodisponibilité chez l'humain a été estimée supérieure à 60 %.

Palonosétron

Le palonosétron est bien absorbé et a une biodisponibilité absolue de 97 % après son administration par voie orale. À la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale de palonosétron dans une solution tamponnée chez des sujets en bonne santé, la concentration maximale (C_{\max}) moyenne de palonosétron et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC_{0-∞}) étaient proportionnelles à la dose pour un intervalle posologique de 3,0 à 80 µg/kg.

Chez 36 hommes et femmes en bonne santé ayant reçu une dose unique de 0,5 mg de palonosétron par voie orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de $0,81 \pm 1,66$ ng/mL (moyenne \pm ÉT) et le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) était de $5,1 \pm 1,7$ heures. Chez les femmes ($n = 18$), l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne étaient 35 % et 26 % plus élevées, respectivement, que chez les hommes ($n = 18$). Chez 12 patients atteints de cancer ayant reçu une dose unique par voie orale de 0,5 mg de palonosétron une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de $0,93 \pm 0,34$ ng/mL et le T_{max} était de $5,1 \pm 5,9$ heures. L'ASC était 30 % plus élevée chez les patients atteints de cancer que chez les sujets en bonne santé. Un repas riche en graisses n'a pas modifié la C_{max} ni l'ASC du palonosétron après son administration par voie orale.

Distribution

Nétupitant

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 300 mg chez des patients atteints de cancer, la disposition du nétupitant était caractérisée par un modèle à deux compartiments et une clairance générale médiane estimée à 20,5 L/h, ainsi que par un important volume de distribution dans le compartiment central (486 L). La fixation du nétupitant et de ses principaux métabolites (M1, M2, M3) aux protéines plasmatiques chez l'humain dépasse 97 % à 99 % à des concentrations variant de 10 à 1500 ng/mL.

Palonosétron

Le palonosétron a un volume de distribution d'environ $8,3 \pm 2,5$ L/kg. Il se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 62 %.

Métabolisme

Nétupitant

À des doses de 30 mg et plus administrées par voie orale, le nétupitant est largement métabolisé en dérivé du desméthyle (M1), en dérivé N-oxyde (M2) et en dérivé OH-méthyle (M3). Des études *in vitro* indiquent que la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, la CYP2D6 et la CYP2C9 jouent un rôle dans le métabolisme du nétupitant. Les rapports nétupitant/radioactivité dans le plasma ont varié de 0,13 à 0,49 sur une période de 96 h après l'administration par voie orale d'une dose unique de 300 mg de nétupitant. Les rapports variaient en fonction du temps et ont diminué graduellement à partir de 24 h après la dose, ce qui indique que le nétupitant est rapidement métabolisé. Les C_{max} moyennes du M1, du M2 et du M3 correspondaient à environ 11 %, 47 % et 16 % de la C_{max} de la molécule mère, respectivement. Les ASC moyennes du M1, du M2 et du M3 correspondaient à 29 %, 14 % et 33 %, respectivement, de l'ASC de la molécule mère. Un modèle pharmacodynamique animal a montré que les trois métabolites du nétupitant avaient une activité pharmacologique au niveau du récepteur NK₁, le métabolite M3 étant le plus puissant et le métabolite M2, le moins actif.

Palonosétron

Le palonosétron est éliminé de plusieurs façons et environ 50 % du palonosétron sont transformés en deux principaux métabolites : le N-oxyde-palonosétron et le 6-S-hydroxy-palonosétron. L'activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ de ces métabolites correspond à moins de 1 % de celle du palonosétron. Selon des études *in vitro* portant sur le métabolisme, la CYP2D6 et, à un degré moindre, la CYP3A4 et la CYP1A2 joueraient un rôle dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne

diffèrent pas de façon significative entre les métaboliseurs faibles ou puissants des substrats de la CYP2D6.

Élimination

Nétupitant

À la suite de l'administration d'une dose unique d'**Akynzeo**, le nétupitant est éliminé de l'organisme de façon multiexponentielle, la demi-vie d'élimination apparente moyenne étant de 88 heures chez les patients atteints de cancer et la clairance générale moyenne étant de 20 L/h.

La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante des molécules apparentées au nétupitant. La fraction moyenne d'une dose de nétupitant administrée par voie orale qui est excrétée sous forme inchangée dans l'urine est inférieure à 1 %; en tout, 3,95 % et 70,7 % de la dose radioactive ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ la moitié de la radioactivité administrée par voie orale sous forme de [¹⁴C]-nétupitant a été retrouvée dans l'urine et les fèces dans les 120 heures suivant l'administration de la dose. On a estimé que l'élimination par ces deux voies est terminée de 29 à 30 jours après l'administration de la dose.

Palonosétron

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,75 mg de [¹⁴C]palonosétron à 6 sujets en bonne santé, 85 % à 93 % de la radioactivité totale étaient excrétés dans l'urine, et 5 % à 8 % étaient éliminés dans les fèces. La quantité de palonosétron inchangé excrétée dans l'urine correspondait à environ 40 % de la dose administrée. Chez les sujets en bonne santé qui ont reçu des gélules de palonosétron à 0,5 mg, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) du palonosétron était de 37 ± 12 heures (moyenne \pm ÉT), et chez les patients atteints de cancer, la $t_{1/2}$ était de 48 ± 19 heures. Après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse d'environ 0,75 mg de palonosétron, la clairance totale du palonosétron de l'organisme des sujets en bonne santé était de 160 ± 35 mL/h/kg (moyenne \pm ÉT) et la clairance rénale était de $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe

Nétupitant

Une analyse des données groupées a montré que la C_{max} du nétupitant était 35 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes alors que l'ASC était similaire chez les sujets des deux sexes.

Palonosétron

L'ASC moyenne du palonosétron et la C_{max} moyenne étaient 35 % et 26 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Insuffisance hépatique

Nétupitant

Les concentrations maximales de nétupitant et l'exposition totale au nétupitant étaient plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 8), modérée (n = 8) ou grave (n = 2) comparativement aux sujets appariés en bonne santé, bien que des variations individuelles marquées aient été observées autant chez les sujets en bonne santé que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comparativement aux sujets appariés en bonne santé, la C_{max} , l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-∞} exprimant l'exposition au nétupitant étaient 11 %, 28 % et 19 % plus élevées chez les

sujets présentant une insuffisance hépatique légère (grade A, score de Child-Pugh de 5 à 6) et 70 %, 88 % et 143 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (grade B, score de Child-Pugh de 7 à 9), respectivement. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (grade C, score de Child-Pugh > 9) sont limitées.

Palonosétron

La présence d'une insuffisance hépatique ne modifie pas de façon significative la clairance totale du palonosétron comparativement à la clairance chez les sujets en bonne santé. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne du palonosétron a été 33 % et 62 % plus élevée, respectivement, que celle de sujets en bonne santé. La C_{max} moyenne du palonosétron a été environ 14 % plus élevée que celle de sujets en bonne santé, et identique entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du palonosétron et l'exposition générale moyenne au palonosétron augmentent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, une réduction de la dose n'est pas justifiée.

Insuffisance rénale

Nétupitant

Aucune étude n'a porté précisément sur l'évaluation du nétupitant chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans le cadre de l'étude ADME, moins de 5 % de toutes les molécules apparentées au nétupitant ont été excrétés dans l'urine et moins de 1 % de la dose de nétupitant a été éliminé sous forme inchangée dans l'urine; par conséquent, toute accumulation de nétupitant ou de ses métabolites après une dose unique devrait être négligeable. De plus, une étude pharmacocinétique de population n'a montré aucune corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques du nétupitant et les marqueurs d'un dysfonctionnement rénal.

Palonosétron

L'insuffisance rénale légère ou modérée n'altère pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique de population, la clairance du palonosétron a été réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, mais cette réduction n'a pas entraîné une modification significative de l'exposition au palonosétron. L'exposition générale (ASC_{0-t}) au palonosétron administré par voie intraveineuse à raison d'une seule dose a augmenté d'environ 45 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, comparativement à celle de sujets en bonne santé. Une demi-vie terminale plus longue (de 115 à 300 heures selon les estimations) a été signalée chez 3 des 7 patients atteints d'insuffisance rénale grave, comparativement à environ 39 heures chez les volontaires en bonne santé.

Ni le nétupitant ni le palonosétron n'ont été évalués chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

Personnes âgées

Chez les patients atteints de cancer recevant **Akynzeo**, l'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'âge (dans l'intervalle de 29 à 75 ans) n'a pas influé sur la pharmacocinétique du nétupitant et du palonosétron. L' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} moyennes étaient 25 % et 36 % plus élevées, respectivement, pour le nétupitant, et 37 % et 10 % plus élevées,

respectivement, pour le palonosétron chez les personnes âgées (> 65 ans) en bonne santé comparativement aux adultes âgés de 22 à 45 ans en bonne santé.

Des 1169 patients adultes atteints de cancer recevant **Akynzeo** dans le cadre des études cliniques, 18 % étaient âgés de 65 ans et plus et 2 % étaient âgés de 75 ans et plus.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Akynzeo^{MD} est un produit d'association contenant 300 mg de nétupitant et 0,5 mg de palonosétron.

Chaque gélule d'**Akynzeo** (300 mg de nétupitant/0,5 mg de palonosétron) se compose d'une capsule de gélatine dure blanche et caramel qui renferme trois comprimés contenant chacun 100 mg de nétupitant et d'une capsule de gélatine contenant 0,56 mg de chlorhydrate de palonosétron (équivalent à 0,50 mg de palonosétron). Chaque gélule est constituée d'un corps blanc et d'une coiffe de couleur caramel et porte la mention « HE1 » imprimée sur le corps.

Composition

Ingrédients non médicinaux

Monocaprylocaprate de glycérol, cellulose microcristalline, esters de saccharose et d'acide laurique, povidone K-30, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium, glycérol, dioléate de polyglycéryl, eau purifiée, hydroxyanisole butylé (BHA), gélatine, sorbitol, 1,4-sorbitane, dioxyde de titane, gomme-laque (partiellement estérifiée), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, propylèneglycol. Peut contenir de la lécithine dérivée du soja à l'état de traces, des triglycérides à chaîne moyenne et de l'éthanol dénaturé.

Conditionnement

Emballage contenant 1 gélule dans une plaquette thermoformée.

Emballage contenant 4 gélules (2 gélules par plaquette thermoformée).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

Nom usuel : nétupitant

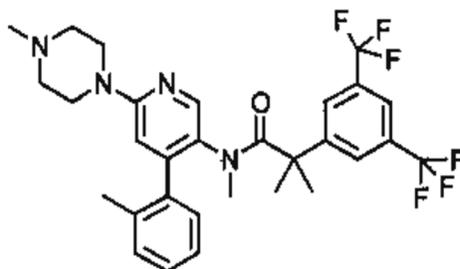
Nom chimique : 2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-N, 2 diméthyl-N-[4-(2- méthylphényl)-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl] propanamide

Formule moléculaire : C₃₀H₃₂F₆N₄O

Masse moléculaire : 578,61 g/mol

Formule développée :

Figure 1 : Formule développée du nétupitant



Propriétés physicochimiques : le nétupitant est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans le toluène et l'acétone, soluble dans l'isopropanol et l'éthanol, et très légèrement soluble dans l'eau.

Nom usuel : chlorhydrate de palonosétron

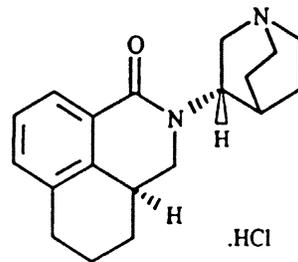
Nom chimique : chlorhydrate de (3a*S*)-2-[(*S*)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*benz[*de*]isoquinoline

Formule moléculaire : C₁₉H₂₄N₂O•HCl

Masse moléculaire : 332,87 g/mol

Formule développée :

Figure 2 : Formule développée du chlorhydrate de palonosétron



Propriétés physicochimiques : le chlorhydrate de palonosétron est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans le propylèneglycol et légèrement soluble dans l'éthanol et le 2-propanol.

ÉTUDES CLINIQUES

Des études cliniques comparatives ont démontré que l'administration par voie orale d'**Akynzeo^{MD}** (nétupitant/palonosétron) en association avec la dexaméthasone prévient les phases immédiate et tardive des nausées et vomissements associés au cycle initial et aux cycles répétés de chimiothérapie hautement émétisante dans le cadre de deux études cliniques contrôlées. Le principal paramètre d'efficacité de chaque étude était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures (5 jours) (phase totale) suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante.

Tableau 6 : Données démographiques et méthodologie

N° de l'étude	Plan de l'étude Type de contrôle	Médicaments évalués et comparateurs	Nombre de sujets par groupe (Total des sujets traités/ EPA)	Durée de l'étude	Sexe H/F Âge médian et intervalle d'âge (années)	Chimiothérapie
NETU-07-07	Répartition aléatoire (1:1:1:1:1), double insu, groupes parallèles	Palonosétron 0,5 mg po	136/136	1 cycle	387 H 292 F 55,0 (19-82)	Cisplatine
		Nétupitant 100 mg + palonosétron 0,5 mg po	135/135			
		Nétupitant 200 mg + palonosétron 0,5 mg po	138/137			
		Nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg po	136/135			
		Aprépitant ^a po + ondansétron 32 mg i.v.	134/134			
			(679/677)			
NETU-08-18	Répartition aléatoire (1:1), double insu, groupes parallèles, comparateur actif	Nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg po	725/724	Cycle initial et cycles multiples	28 H 1422 F 54,0 (22-79)	Anthracycline et cyclophosphamide
		Palonosétron 0,5 mg po	725/725			
			(1450/1449)			

a. Schéma à base d'aprépitant = 125 mg le jour 1, 80 mg les jours 2 et 3.

Étude NETU-07-07

Cette étude clinique comparative, multicentrique, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, menée à double insu auprès de 679 patients traités, visait à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique de l'association nétupitant/palonosétron administrée par voie orale à celles d'une dose unique de palonosétron administrée par voie orale chez des patients atteints de cancer et recevant le premier cycle d'une chimiothérapie à base de cisplatine (dose médiane = 75 mg/m²). Tous les patients ont aussi reçu un schéma à base de dexaméthasone. L'efficacité d'**Akynzeo** (nétupitant à 300 mg et palonosétron à 0,5 mg) administré chez 135 patients a été comparée à celle du palonosétron à 0,5 mg administré par voie orale chez 136 patients.

Le tableau 7 présente les schémas posologiques d'**Akynzeo** et du palonosétron.

Tableau 7 : Schéma posologique des traitements antiémétiques administrés par voie orale – Étude NETU-07-07

Schéma posologique	Jour 1	Jours 2 à 4
Akynzeo	Akynzeo nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 8 mg 1 fois par jour
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Dexaméthasone 8 mg 2 fois par jour

Le principal paramètre d'efficacité était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence d'épisodes de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante.

Le Tableau présente un résumé des principaux résultats de cette étude.

Tableau 8 : Proportion de patients ayant répondu au traitement, par groupe de traitement et par phase, dans le cadre de l'étude NETU-07-07

PARAMÈTRES	Akynzeo nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg (N = 135) %	Palonosétron 0,5 mg (N = 136) %	Valeur p^d
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Réponse complète			
Phase totale ^a	89,6	76,5	0,004
PARAMÈTRES SECONDAIRES IMPORTANTS			
Réponse complète			
Phase immédiate ^b	98,5	89,7	0,007
Phase tardive ^c	90,4	80,1	0,018
Absence de vomissements			
Phase totale	91,1	76,5	0,001
Phase immédiate	98,5	89,7	0,007
Phase tardive	91,9	80,1	0,006
Absence de nausées importantes			
Phase totale	89,6	79,4	0,021
Phase immédiate	98,5	93,4	0,050
Phase tardive	90,4	80,9	0,027

a. Phase totale : de 0 à 120 heures après la chimiothérapie

b. Phase immédiate : de 0 à 24 heures après la chimiothérapie

c. Phase tardive : de 25 à 120 heures après la chimiothérapie

d. Valeurs p ajustées pour des comparaisons multiples à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après stratification des patients en fonction du sexe

Étude NETU-08-18

Cette étude de supériorité multicentrique, menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles et contrôlée par un agent actif, visait à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique d'**Akynzeo** administrée par voie orale à une dose unique de 0,5 mg de palonosétron administrée par voie orale chez des patients atteints de cancer et devant recevoir le premier cycle d'une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour le traitement d'une tumeur maligne solide. Au moment de l'étude, les schémas chimiothérapeutiques à base d'anthracycline et de cyclophosphamide étaient considérés modérément émétisants. Ils sont désormais considérés hautement émétisants dans les lignes directrices récentes. Tous les patients ont reçu une dose unique de dexaméthasone par voie orale.

Le tableau 9 présente les schémas posologiques d'**Akynzeo** et du palonosétron.

Tableau 9 : Schéma posologique des traitements antiémétiques administrés par voie orale dans le cadre de l'étude NETU-08-18

Schéma posologique	Jour 1	Jours 2 et 3
Akynzeo	Akynzeo nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 12 mg	Pas de traitement antiémétique
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Pas de traitement antiémétique

À la fin du cycle 1, les patients pouvaient choisir de participer ou non à une phase de prolongation multicycle au cours de laquelle ils recevraient le même traitement qu'au cycle 1. Aucune limite prédéterminée quant au nombre de cycles répétés n'était imposée aux patients.

Dans le cadre de cette étude, 1455 patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe **Akynzeo** ou le groupe palonosétron. En tout, 1450 patients (**Akynzeo**, n = 724; palonosétron, n = 725) ont reçu un des médicaments de l'étude; de ces patients, 1438 (98,8 %) ont terminé le cycle 1 et 1286 (88,4 %) ont poursuivi le traitement au cours de la phase de prolongation multicycle. Au total, 907 patients (62,3 %) ont terminé la phase de prolongation, dont 5 (0,3 %) qui ont reçu huit cycles de traitement.

Le principal paramètre d'efficacité était le taux de RC au cours de la phase tardive, soit de 25 à 120 heures après le début de l'administration du premier cycle de chimiothérapie.

Le Tableau présente un résumé des principaux résultats de cette étude.

Tableau 10 : Proportion de patients ayant répondu au traitement, par groupe de traitement et par phase, dans le cadre de l'étude NETU-08-18

PARAMÈTRES	Akynzeo nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg (N = 724) %	Palonosétron 0,5 mg (N = 725) %	Valeur p ^d
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Réponse complète			
Phase tardive ^a	76,9	69,5	0,001
PARAMÈTRES SECONDAIRES IMPORTANTS			
Réponse complète			
Phase immédiate ^b	88,4	85,0	0,047
Phase totale ^c	74,3	66,6	0,001
Absence de vomissements			
Phase totale	79,8	72,1	< 0,001
Phase immédiate	90,9	87,3	0,025
Phase tardive	81,8	75,6	0,004

Tableau 10 : Proportion de patients ayant répondu au traitement, par groupe de traitement et par phase, dans le cadre de l'étude NETU-08-18

PARAMÈTRES	Akynzeo nétupitant 300 mg/ palonosétron 0,5 mg (N = 724) %	Palonosétron 0,5 mg (N = 725) %	Valeur p^d
Absence de nausées importantes			
Phase totale	74,6	69,1	0,020
Phase immédiate	87,3	87,9	NS
Phase tardive	76,9	71,3	0,014

a. Phase tardive : de 25 à 120 heures après la chimiothérapie

b. Phase immédiate : de 0 à 24 heures après la chimiothérapie

c. Phase totale : de 0 à 120 heures après la chimiothérapie

d. Valeurs p calculées à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après stratification des patients en fonction de la classe et de la région

NS = non statistiquement significatif

Phase de prolongation multicycle

Les patients de l'étude NETU-08-18 ont poursuivi leur traitement au cours d'une phase de prolongation multicycle pour un total pouvant atteindre 7 cycles additionnels de chimiothérapie. Toutefois, seulement un nombre limité de patients ont poursuivi leur traitement au-delà de 6 cycles. À chacun des cycles, le taux de RC au cours de la phase tardive a été plus élevé dans le groupe **Akynzeo** par rapport au groupe palonosétron seul. L'activité antiémétique d'**Akynzeo** s'est maintenue lors de chacun des cycles répétés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Nétupitant

Le nétupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P/neurokinine 1 (NK₁) chez l'humain. Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ayant une forte affinité de liaison pour ces récepteurs et une faible affinité, sinon aucune, pour d'autres récepteurs. Les agents chimiothérapeutiques provoquent des nausées et des vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du nerf vague, ce qui déclenche le réflexe de vomissement.

La phase tardive des vomissements a été associée à l'activation des récepteurs NK₁ de la famille des tachykinines (largement distribués dans les systèmes nerveux central et périphérique) par la substance P. Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nétupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Il a été démontré que le nétupitant traverse la barrière hématoencéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK₁ dans le striatum de 92,5 %, de 86,5 %, de 85,0 %, de 78,0 % et

de 76,0 %, respectivement 6, 24, 48, 72 et 96 heures après l'administration de 300 mg de nétupitant.

Le nétupitant et ses métabolites M1, M2 et M3 ont entraîné une suppression dépendante de la concentration des courants potassiques hERG dans des cellules issues d'ovaires de hamster de Chine transfectées de manière stable avec de l'ADNc, les valeurs de la CI_{50} basées sur les concentrations réelles étant les suivantes : nétupitant : 439,7 ng/mL; M1 : 474,3 ng/mL, M2 : 25568,2 ng/mL; M3 : 2616,3 ng/mL.

Palonosétron

Le palonosétron est un antagoniste puissant et efficace des récepteurs 5-HT₃, et son action antiémétique a été clairement démontrée dans le cadre de plusieurs études *in vivo*. Le palonosétron n'exerce aucune action significative sur le plan clinique sur d'autres récepteurs sérotoninergiques.

La plupart des études *in vivo* portaient sur des doses pouvant atteindre 1 mg/kg administrées par voie intraveineuse, ce qui correspond à une posologie 300 fois plus élevée que celle proposée chez les humains. Les données sur la toxicocinétique au jour 1 chez les chiens ayant reçu une telle posologie par voie intraveineuse suggèrent que la C_{max} était environ 65 fois plus élevée que l'exposition maximale prévue chez les humains. Par ailleurs, l'exposition au palonosétron après une administration par voie orale dans le cadre des études chez les rats était probablement sous-thérapeutique.

Comparativement au palonosétron, les deux principaux métabolites observés chez les humains (M9 et M4) ont démontré une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ au moins 100 fois plus faible dans le cadre d'une étude utilisant un modèle *in vitro* d'iléon isolé de cobaye. De plus, ces deux métabolites ont été décelés seulement en faible quantité ou à l'état de traces chez les patients recevant le palonosétron. L'activité antagoniste négligeable du M4 et du M9 sur les récepteurs 5-HT₃ est considérée comme non pertinente sur le plan clinique.

Les données concernant les principaux métabolites chez les rats, les chiens et les primates différaient les uns des autres et des données relatives aux humains. Les paramètres de la cinétique plasmatique chez les singes étaient plus près de ceux des chiens que de ceux des humains. Le palonosétron, mais aucun de ses métabolites, traverse la barrière hématoencéphalique chez les rats et est rapidement éliminé du cerveau, suggérant ainsi qu'il atteint son site d'action cible et qu'il ne s'accumule pas. L'excrétion s'est faite principalement par voie urinaire dans toutes les espèces, y compris chez l'humain. Il a aussi été démontré que le palonosétron, ou l'un de ses métabolites, se fixe de façon réversible sur la mélanine chez les rats pigmentés. Enfin, aucun effet oculaire lié au traitement n'a été observé.

Dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable avec de l'ADNc de canaux hERG, le palonosétron a entraîné une suppression dépendante de la concentration des courants hERG, avec une CI_{50} de 679,1 ng/mL d'après les concentrations nominales.

Dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable avec de l'ADNc du canal sodique hHNa, le palonosétron a entraîné une suppression dépendante de la concentration du courant sodique hHNa, avec une CI_{50} de 2164 ng/mL d'après les concentrations nominales.

TOXICOLOGIE

Toxicité après l'administration d'une dose unique

Nétupitant

Une dose unique administrée par voie orale a été mortelle, chez la souris à ≥ 1000 mg/kg et chez le rat à 2000 mg/kg. La mort est survenue environ 1 semaine après l'administration. Des signes cliniques généraux ont été notés, ainsi qu'une perte de poids. Des changements microscopiques compatibles avec la phospholipidose ont été observés dans une multitude de tissus avec l'administration d'une dose ≥ 1000 mg/kg et ont été associés à la nécrose de certains tissus avec l'administration d'une dose ≥ 1000 mg/kg chez la souris et ≥ 1500 mg/kg chez le rat. Chez le chien, une dose orale unique de 200, 300 ou 400 mg/kg a entraîné des vomissements, des selles liquides et (ou) un comportement amorphe et une perte/une réduction du gain de poids à toutes les doses. Des changements microscopiques compatibles avec la phospholipidose ont été observés dans la vésicule biliaire à la dose de 400 mg/kg.

Palonosétron

Les doses uniques de 500 mg/kg et 100 mg/kg administrées par voie orale ont été mortelles chez le rat et le chien, respectivement. Le décès a été précédé de signes cliniques marqués, dont les convulsions. L'administration orale a entraîné une ataxie, une léthargie et des tremblements à une dose de 250 mg/kg chez le rat, et des vomissements et une léthargie à une dose de 50 mg/kg chez le chien.

Toxicité après l'administration de plusieurs doses

Nétupitant

La toxicité après l'administration de plusieurs doses a été caractérisée chez le rat, le chien et la souris. Des effets sur le poids ont été notés. La perte de poids a limité la dose dans les trois espèces. De la même manière, des signes histopathologiques compatibles avec la phospholipidose ont été observés chez le rat, le chien et la souris. Les doses auxquelles une phospholipidose a été notée ont été réduites par la suite, et l'exposition (ASC) constatée aux doses sans effet nocif observable (DSENO) à 4 semaines ou plus est allée d'une exposition deux fois supérieure à celle notée chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 300 mg, soit 14 400 ng/h/mL, à une exposition inférieure. Il convient néanmoins de noter que si une phospholipidose a été induite chez le rat et le chien après l'administration d'une dose unique, cela n'a été le cas qu'à des doses très élevées qui ne sont pas utilisées dans les schémas d'administration à dose unique dans la pratique clinique. Par conséquent, bien que les marges d'innocuité définies selon la présence d'une phospholipidose soient très étroites voire inexistantes aux DSENO après l'administration de plusieurs doses, il n'y a pas lieu de s'en inquiéter après l'administration d'une dose unique de 300 mg de nétupitant chez les patients cancéreux.

Un allongement des intervalles QTc, QRS et PR dépendant de la dose a été observé chez des chiens conscients surveillés par télémétrie (n = 6/groupe) ayant reçu par gavage un témoin négatif, un excipient, l'association palonosétron à 10 mg/kg/nétupitant à 2 mg/kg, l'association palonosétron à 10 mg/kg/nétupitant à 10 mg/kg et l'association palonosétron à 10 mg/kg/nétupitant à 50 mg/kg pendant 15 jours.

Palonosétron

L'administration intraveineuse à long germe chez le rat et le traitement par voie orale chez la souris à des doses sous-létales n'ont entraîné pratiquement aucun signe de toxicité. Les chiens ayant reçu des doses légèrement inférieures au seuil de létalité par voie orale ou intraveineuse ont présenté des convulsions et d'autres signes, ainsi que quelques changements pathologiques cliniques mineurs avec le traitement oral uniquement, notamment une réduction de l'activité de la phosphatase alcaline et une augmentation des concentrations de cholestérol également observées aux doses plus faibles. Aucun changement pathologique anatomique uniforme n'a été observé chez les chiens et les souris, ni chez les rats traités par voie intraveineuse. Toutes ces études étaient associées à des expositions élevées au palonosétron.

Chez le chien, la mort a été clairement associée à des signes cliniques graves, dont les convulsions et les signes ont été généralement associés à la posologie. Ils ont rapidement disparu et le rétablissement a été rapide.

Nétupitant et association avec le palonosétron

Des études sur l'association de palonosétron et de nétupitant administrée à raison de plusieurs doses par voie orale pendant 13 semaines, à des doses correspondant à celles n'ayant entraîné aucun effet indésirable jusqu'à celles ayant entraîné des signes de toxicité, ont été menées chez le rat et chez le chien. Aucun effet sur la toxicité ne pouvant être attribué au palonosétron ou au nétupitant administré en monothérapie n'a été observé. L'administration des associations n'a eu aucun effet sur la C_{max} ni sur l'ASC du palonosétron ou du nétupitant.

Toxicité pour la reproduction

Nétupitant

L'administration quotidienne de nétupitant par voie orale à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg (1,9 fois l'ASC chez l'humain chez le rat et 3,7 fois l'ASC chez l'humain chez la rate à la dose recommandée chez l'humain) n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur la performance de reproduction.

L'administration quotidienne de nétupitant à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg (soit 3,7 fois l'ASC associée à la dose unique recommandée à chaque cycle de chimiothérapie chez les humains) chez des rates au cours de la période de l'organogenèse n'a produit aucun effet sur le développement embryonnaire ou fœtal. Cependant, une augmentation de l'incidence des anomalies externes et squelettiques chez les fœtus a été observée après l'administration quotidienne de nétupitant à des doses de 10 mg/kg/jour et plus (soit 0,2 fois l'ASC associée à la dose unique recommandée à chaque cycle de chimiothérapie chez les humains) chez des lapines au cours de la période de l'organogenèse. Les anomalies observées étaient notamment une malposition des membres et des pattes et une fusion des sternèbres. Une réduction du poids fœtal a été observée chez les lapins à la dose de 30 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle (soit une diminution du poids corporel au cours de la période de traitement) a aussi été observée chez les lapines à la dose de 30 mg/kg/jour.

L'administration quotidienne de nétupitant à des rates au cours de la période de l'organogenèse et de la lactation, à des doses se traduisant par des expositions jusqu'à 3,7 fois l'ASC chez

l'humain à la dose recommandée chez l'humain, n'a produit aucun effet indésirable chez la progéniture.

Palonosétron

Il a été démontré que l'administration par voie orale du palonosétron à raison de 120 mg/kg/jour a réduit la fertilité chez les rats. Cette posologie a été associée à des modifications histopathologiques de l'épithélium séminifère. Le palonosétron administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (environ 921 fois la dose orale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur la performance de reproduction des rats et des rates.

Les preuves d'une toxicité fœtale se sont limitées à l'observation de faibles poids et d'une réduction de l'ossification chez les fœtus des rates qui avaient reçu le palonosétron à la dose de 60 ou de 120 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse. Aucun effet similaire n'a été observé chez les lapins. Une étude portant sur les périodes prénatale et postnatale a montré des signes d'une toxicité maternelle à la dose de 60 mg/kg/jour. Les modifications posturales chez la génération F1 étaient probablement une conséquence de cette toxicité. Aucun effet sur le développement ou la reproduction de la génération F1 n'a été observé. Les études sur la toxicité chez les jeunes animaux n'ont pas montré d'effets toxiques non observés chez les animaux adultes.

Les concentrations sans effet nocif observé ont été dans chaque cas similaires ou supérieures à celles signalées dans les études de toxicité des doses répétées, suggérant ainsi que ces modifications ne surviennent qu'à des degrés d'exposition dépassant nettement ceux prévus en pratique clinique.

Génotoxicité

Nétupitant

La génotoxicité du nétupitant a été évaluée par une batterie de tests standard comprenant deux tests bactériens de mutation inverse *in vitro* (test d'Ames), le test du lymphome de la souris (test de détection de la thymidine kinase dans les cellules de lymphomes de souris) et le test du micronoyau chez la souris *in vivo*. Aucun signe probant de mutagenicité ou de clastogénicité n'a été observé dans ces conditions d'étude, et avec ou sans activation métabolique dans les tests *in vitro*.

Palonosétron

Les données probantes indiquent que le palonosétron ne possède aucune activité génotoxique. Le test de mutation inverse sur des souches de *Salmonella* (test d'Ames) n'a démontré aucun signe d'activité mutagène. En outre, il n'y avait aucun signe d'activité mutagène du palonosétron dans le test de mutation génique directe CHO/HGPRT. Une recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* effectuée sur des cellules CHO a permis d'observer un effet clastogène en l'absence d'activation métabolique et une réponse équivoque à l'activation métabolique. Une autre recherche d'aberrations photo-chromosomiques *in vitro* effectuée sur des cellules V79 a été négative. Le test du micronoyau *in vivo* pratiqué chez des souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg par voie intraveineuse n'a démontré aucun signe d'effet mutagène ou clastogène. Le test de synthèse d'ADN non programmée *in vivo* sur des hépatocytes de rats à des

doses allant jusqu'à 30 mg/kg administrées par voie intraveineuse n'a montré aucun signe de lésions de l'ADN. Dans l'ensemble, le palonosétron est considéré comme non mutagène.

Carcinogénèse

Nétupitant

Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez les animaux afin d'évaluer le potentiel carcinogène du nétupitant. Les études ayant évalué la toxicité chronique du nétupitant (pendant 6 mois chez le rat et pendant 9 mois chez le chien) n'ont pas mis en évidence de lésions préneoplasiques.

Palonosétron

Deux études de carcinogénèse ont été effectuées chez des souris et chez des rats. Dans le cadre de ces études, l'exposition générale au palonosétron n'était pas linéaire et augmentait en fonction de la durée de l'exposition.

Dans le cadre de l'étude menée chez les souris, aucune augmentation liée au traitement n'a été observée au niveau de l'incidence des tumeurs chez les animaux traités à raison de 10, 30 ou 60 mg/kg/jour. La dose la plus forte évaluée s'est traduite par une exposition générale au palonosétron (ASC) environ 90 à 173 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose orale recommandée, soit 0,5 mg.

Dans le cadre de l'étude chez les rats, une augmentation statistiquement significative de plusieurs types de tumeurs touchant la glande surrénale, le foie, la glande mammaire, le pancréas, l'hypophyse, la peau, la queue et la thyroïde a été observée. Ces tumeurs sont survenues à des doses élevées (15, 30 et 60 mg/kg/jour) administrées sur une période de 2 ans. Les doses les plus fortes se sont traduites par une exposition générale au palonosétron (ASC) 82 et 185 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée. Le mécanisme sous-jacent du pouvoir tumorigène du palonosétron est inconnu, mais il pourrait être associé à une perturbation des voies neuroendocriniennes.

RÉFÉRENCES

1. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, *et al.* A randomized Phase 3 study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328-33.
2. Gralla R, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G, *et al.* A Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1333–39.
3. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla R. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-6.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr Akynzeo^{MD}
gélules de nétupitant / palonosétron**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Akynzeo** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Akynzeo** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Akynzeo peut interagir avec certains médicaments dégradés par des enzymes hépatiques similaires. Dites à votre médecin quels médicaments vous prenez.

Pourquoi utilise-t-on Akynzeo?

Akynzeo est utilisé pour prévenir les nausées (sensation de mal au cœur) et les vomissements qui peuvent survenir après avoir reçu certains médicaments contre le cancer (chimiothérapie). Vous prendrez **Akynzeo** avec un autre médicament appelé dexaméthasone.

Akynzeo peut aider à prévenir les nausées et les vomissements durant deux phases différentes :

- phase immédiate : dans les 24 heures suivant une chimiothérapie
- phase tardive : nausées et vomissements qui persistent pendant 5 jours après une chimiothérapie.

Comment Akynzeo agit-il?

Akynzeo est un type de médicament appelé « antiémétique ». Il contient une association de palonosétron et de nétupitant :

- le palonosétron prévient la phase immédiate des nausées et des vomissements;
- le nétupitant prévient la phase tardive des nausées et des vomissements à la suite d'une chimiothérapie anticancéreuse.

Quels sont les ingrédients d'Akynzeo?

Ingrédients médicinaux : nétupitant et palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron).

Ingrédients non médicinaux : monocaprylocaprato de glycérol, cellulose microcristalline, esters de saccharose et d'acide laurique, povidone K-30, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium, glycérol, dioléate de polyglycéryl, eau purifiée, hydroxyanisole butylé (BHA), gélatine, sorbitol, 1,4-sorbitane, dioxyde de titane, gomme-laque (partiellement estérifiée), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, propylène glycol. Peut contenir de la lécithine dérivée du soya, des

triglycérides à chaîne moyenne et de l'éthanol dénaturé à l'état de traces.

Sous quelle forme se présente Akynzeo?

Gélule contenant 300 mg de nétupitant et 0,5 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate de palonosétron).

Akynzeo ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au nétupitant ou au palonosétron, ou à tout autre ingrédient d'**Akynzeo**;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir au cours du traitement et jusqu'à un mois après le traitement par **Akynzeo**;
- vous prenez du pimozide, de la terféndine, de l'astémizole ou du cisapride. Prendre **Akynzeo** avec ces médicaments peut causer des problèmes graves ou qui mettent la vie en danger.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Akynzeo.

Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez d'un trouble cardiaque, y compris des battements cardiaques irréguliers, un allongement de l'intervalle QT ou si vous avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
- si vos taux sanguins de potassium ou de magnésium sont bas;
- si votre pression artérielle est élevée;
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- si vous souffrez d'une occlusion intestinale aiguë ou d'épisodes répétés de constipation;
- si vous êtes allergique à d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, comme l'ondansétron, le dolasétron ou le granisétron;
- si vous êtes allergique au sorbitol ou au saccharose. Si c'est le cas, vous ne devez pas prendre **Akynzeo**.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Akynzeo peut provoquer une réaction allergique grave. Symptômes possibles : enflure du visage, des lèvres ou de la langue, respiration difficile, éruption cutanée et évanouissement.

Ne prenez pas **Akynzeo** si vous avez moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et opération de machines :

Akynzeo peut diminuer votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Évitez de conduire et de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à la prise d'**Akynzeo**. Ce médicament peut causer des étourdissements, de la somnolence et de la fatigue.

Allergie au soya :

Akynzeo peut contenir des traces de lécithine dérivée du soya. Si vous avez une allergie aux arachides ou au soya, vous serez peut-être surveillé pour déceler les signes d'une réaction allergique.

Grossesse :

Ne prenez pas **Akynzeo** si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. Il se peut que votre médecin vous demande de faire un test de grossesse avant que vous entrepreniez le traitement par **Akynzeo**. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace (comme la « pilule ») pendant le traitement par **Akynzeo** et pendant le mois qui suit l'administration de la dernière dose.

Allaitement :

N'utilisez pas **Akynzeo** si vous allaitez et n'allaitiez pas pendant le mois qui suit l'administration de la dernière dose.

Syndrome sérotoninergique :

Le syndrome sérotoninergique est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut accompagner la prise de médicaments « antiémétiques ». Il peut entraîner des changements graves dans la manière dont le cerveau, les muscles et l'appareil digestif fonctionnent. Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, tressautements, secousses et raideurs musculaires, exagération des réflexes, perte de la coordination;
- battements de cœur rapides, changements au niveau de la tension artérielle;
- confusion mentale, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de connaissance et coma.

La réaction est plus susceptible de se manifester si vous prenez certains autres médicaments. Assurez-vous de signaler tous les médicaments que vous prenez à votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Akynzeo :

- pimozide (antipsychotique);
- terfénaire, astémizole (médicaments contre les allergies);
- cisapride (utilisé pour traiter le reflux);
- agents chimiothérapeutiques (p. ex., docetaxel, étoposide, cyclophosphamide);
- médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN) utilisés pour traiter la dépression et (ou) les troubles de l'anxiété. Ces médicaments peuvent augmenter le risque de syndrome sérotoninergique;
- digoxine (utilisée pour traiter certaines maladies cardiaques);
- zidovudine, ritonavir (utilisés pour traiter l'infection par le VIH/le sida);
- rifampine (antibiotique);
- kétoconazole (antifongique);
- acide valproïque (utilisé pour traiter l'épilepsie);
- morphine (utilisée pour soulager la douleur);
- médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT du cœur (p. ex., certains médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques, la psychose, la dépression, la douleur, les infections et d'autres maladies);
- médicaments qui peuvent modifier le taux d'électrolytes dans le corps (p. ex., certains diurétiques, laxatifs, lavements et corticostéroïdes);
- pamplemousse et jus de pamplemousse.

Comment prendre Akynzeo?

- Prenez 1 gélule d'**Akynzeo** environ 1 heure avant le début de votre cycle de chimiothérapie.
- Ne prenez pas **Akynzeo** pour traiter les nausées et les vomissements qui se manifestent dans les jours qui suivent la chimiothérapie. Prenez-le uniquement 1 heure avant le début d'un cycle de chimiothérapie ou tel que prescrit par votre médecin.
- Vous recevrez une quantité précise de dexaméthasone à prendre aux heures indiquées. La quantité dépendra du type de chimiothérapie que vous recevez.
- **Akynzeo** doit être avalé en entier. Il peut être pris avec ou sans aliments.
- Ne modifiez pas votre dose sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Renouvellement de votre ordonnance pour Akynzeo

Une ordonnance est requise chaque fois que vous avez besoin de nouvelles gélules d'**Akynzeo**. Il est important que vous communiquiez avec votre médecin avant que votre ordonnance en cours soit épuisée.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'**Akynzeo**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous pensez avoir oublié de prendre votre dose, veuillez en aviser aussitôt votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Akynzeo?

Lorsque vous prenez **Akynzeo**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents sont, entre autres :

- mal de tête;
- constipation;
- fatigue.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS RARE Réaction allergique grave (anaphylaxie) : urticaire, éruption cutanée, prurit, difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et, dans certains cas, chute de la pression artérielle			√
Syndrome sérotoninergique : fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements; tremblements, tressautements, secousses et raideurs musculaires, exagération des réflexes, perte de la coordination; battements de cœur rapides, changements au niveau de la tension artérielle; confusion mentale, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de connaissance et coma			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de **MedEffet**[®] (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de **MedEffet**[®].

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Akynzeo :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada \(https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp), sur le site du fabricant <http://www.gud-knight.com> ou encore, en composant le 1-844-483-5636.

Le présent feuillet a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Akynzeo^{MD} est une marque déposée

Dernière révision: 15 novembre 2022