

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrRADICAVA^{MD}

(Solution d'édaravone pour injection)

30 mg/100 ml (0,3 mg/ml) pour administration intraveineuse

Traitement pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.,
une filiale américaine de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
525 Washington Blvd., Suite 400,
Jersey City, NJ 07310, É.-U.

Date de révision :
25 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245593

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie recommandée et modification posologique	4
3.2 Administration	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
Réactions d'hypersensibilité	6
Réactions allergiques aux sulfites	6
6.1 Populations particulières	6
6.1.1 Femmes enceintes	6
6.1.2 Allaitement	6
6.1.3 Enfants	6
6.1.4 Personnes âgées	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES	7
7.1 Aperçu des effets indésirables	7
7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	7
7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	8
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
8.1 Aperçu	8
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	8
9.1 Mode d'action	8
9.2 Pharmacodynamie	9
9.3 Pharmacocinétique	9
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	10
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
13 ESSAIS CLINIQUES	12
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	12
13.2 Résultats de l'étude	12
Étude MCI186-19	12

14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	14
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	16

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RADICAVA (édaravone) est indiqué pour ralentir la perte de capacité fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), telle que mesurée par l'ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale – Revised), l'échelle révisée d'évaluation de la capacité fonctionnelle dans la SLA.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'édaravone est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT](#).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

RADICAVA est une solution stérile prête à l'emploi destinée à être administrée par perfusion intraveineuse seulement.

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de RADICAVA est d'une perfusion intraveineuse de 60 mg administrée sur une période de 60 minutes selon le calendrier suivant :

- un cycle de traitement initial avec administration quotidienne pendant 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration;
- des cycles de traitement subséquents avec administration quotidienne pendant 10 jours sur des périodes de 14 jours, suivis de périodes de 14 jours sans administration.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale légère à modérée (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique; Insuffisance rénale](#)).

3.2 Administration

Préparation

Ne pas utiliser si l'indicateur d'oxygène est devenu bleu ou mauve avant l'ouverture de l'emballage (voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)). Une fois le suremballage ouvert, utiliser dans les 24 heures (voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

Lorsque la solution et le contenant le permettent, il faut inspecter visuellement les produits médicamenteux parentéraux pour confirmer l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou décolorée ou si elle contient des particules.

Administration

Administrer chaque dose de 60 mg de RADICAVA injectable en utilisant consécutivement deux sacs pour perfusion intraveineuse de 30 mg sur une durée totale de 60 minutes (débit de perfusion d'environ 1 mg par minute [200 ml par heure]).

Interrompre rapidement la perfusion dès que tout signe ou symptôme évocateur d'une réaction d'hypersensibilité est observé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions d'hypersensibilité).

Il ne faut pas injecter d'autre médicament dans le sac pour perfusion intraveineuse ni mélanger d'autre médicament avec RADICAVA.

4 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région
--

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
<intraveineuse>	<solution stérile, 30 mg/100 ml>	Chlorhydrate de L-cystéine hydratée (10 mg), bisulfite de sodium (20 mg). Du chlorure de sodium est ajouté pour l'isotonicité, et de l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH à 4.

RADICAVA injectable est fourni pour perfusion intraveineuse dans un sac en polypropylène contenant 30 mg d'édaravone dans 100 ml de solution aqueuse isotonique stérile,

suremballé dans un emballage secondaire en poly(alcool de vinyle) (PVAL). Le suremballage contient aussi un absorbeur d'oxygène pour réduire l'oxydation au minimum et un indicateur d'oxygène.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (rougeur, papules ortiées et érythème polymorphe) et des cas d'anaphylaxie (urticaire, diminution de la pression artérielle et dyspnée) ont été signalés en association avec RADICAVA dans le cadre de rapports de pharmacovigilance spontanés.

Il faut bien surveiller les patients pour détecter des réactions d'hypersensibilité. Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, arrêter l'administration de RADICAVA, traiter selon la norme de soins et surveiller jusqu'à la disparition de la réaction (voir CONTRE-INDICATIONS).

Réactions allergiques aux sulfites

RADICAVA contient du bisulfite de sodium, un sulfite pouvant causer des réactions de type allergique, notamment des symptômes d'anaphylaxie et des épisodes asthmatiques menaçant le pronostic vital ou moins sévères chez les personnes sensibles. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue. La sensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les personnes asthmatiques.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données appropriées sur le risque pour le développement associé à l'utilisation de RADICAVA chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, l'administration d'édaravone à des rates et à des lapines gravides a eu des effets néfastes sur le développement (augmentation de la mortalité, diminution de la croissance, retard du développement sexuel et altération du comportement) à des doses pertinentes sur le plan clinique. La plupart de ces effets ont été observés à des doses également associées à une toxicité maternelle (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction).

6.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune donnée sur la présence d'édaravone dans le lait maternel humain, les effets sur l'enfant allaité ou l'effet du médicament sur la lactation. Cependant, l'édaravone et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates en lactation. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, la prudence est de mise. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard de la nécessité clinique pour la mère de recevoir RADICAVA et de tout effet indésirable potentiel de RADICAVA ou de l'état sous-jacent de la mère sur l'enfant allaité.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RADICAVA chez les patients pédiatriques

n'ont pas été établies.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Sur les 184 patients atteints de SLA ayant reçu RADICAVA dans trois essais cliniques contrôlés par placebo, 53 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus, dont deux patients âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, mais on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont décrits ailleurs dans les renseignements thérapeutiques :

- réactions d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- réactions allergiques aux sulfites (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le profil d'innocuité de RADICAVA a été évalué comparativement à un placebo dans trois essais cliniques :

- deux études à double insu et à répartition aléatoire contrôlées par placebo chez des patients atteints de SLA de grade 1-2 (échelle de gravité japonaise) comprenant un total de 343 sujets;
- une étude à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo chez des patients atteints de SLA de grade 3 comprenant 25 sujets.

Dans les essais à double insu et à répartition aléatoire contrôlés par placebo, 184 patients atteints de SLA ont reçu RADICAVA à 60 mg ou un placebo administrés en cycles de traitement pendant six mois. La population était composée de patients japonais avec un âge médian de 60 ans (intervalle de 29 à 75 ans) et 59 % étaient de sexe masculin. La majorité (93 %) de ces patients vivaient de façon autonome au moment de la sélection.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients du groupe traité par RADICAVA et à une fréquence supérieure d'au moins 2 % à celle observée dans le groupe recevant le placebo dans les essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo sur la SLA. Les effets indésirables les plus courants survenus chez ≥ 10 % des patients traités par RADICAVA ont été les suivants : contusion, perturbation de la démarche et céphalées.

Tableau 2 : Effets indésirables regroupés observés dans les essais contrôlés par placebo^a survenus chez 2 % des patients traités par RADICAVA et à une fréquence supérieure de 2 % à celle observée chez les patients recevant le placebo

Effets indésirables	RADICAVA (n = 184) %	Placebo (n = 184) %
Contusion	15	9
Perturbation de la démarche	13	9
Céphalées	10	6
Dermatite	8	5
Eczéma	7	4
Insuffisance respiratoire, trouble respiratoire, hypoxie	6	4
Glycosurie	4	2
Dermatophytose	4	2

^a Les études contrôlées par placebo regroupées comprennent deux études supplémentaires menées auprès de 231 autres patients recevant tous le même schéma thérapeutique (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation de RADICAVA après son homologation dans d'autres pays que le Canada. Comme ces effets sont signalés sur une base volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament de façon fiable.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Réactions d'hypersensibilité et anaphylaxie.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

On ne s'attend pas à ce que la pharmacocinétique de l'édaravone soit significativement affectée par les inhibiteurs des enzymes CYP ou UGT, ou des principaux transporteurs.

Les études *in vitro* ont démontré que, à la dose clinique recommandée, l'édaravone et ses métabolites ne devraient pas inhiber significativement les enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), UGT1A1, UGT2B7, ou les transporteurs (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2) chez l'être humain. On ne s'attend pas à ce que l'édaravone et ses métabolites induisent les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 à la dose clinique recommandée de RADICAVA.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le mécanisme grâce auquel l'édaravone exerce un effet thérapeutique chez les patients atteints de SLA est inconnu.

9.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque: Dans une étude japonaise chez des sujets sains de sexe masculin, à une dose 5 fois la dose recommandée, RADICAVA n'a pas prolongé de façon cliniquement significative l'intervalle QT.

9.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'éदारavone chez les patients atteints de SLA

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
MCI186-19	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à double insu	Perfusion intraveineuse de 60 mg sur 60 minutes, traitement de 6 mois (6 cycles)	Éदारavone (69)	60,5 (30-75)	Hommes (55 %) Femmes (45 %)
			Placebo (68)	60,1 (38-75)	Hommes (60 %) Femmes (40 %)

	C _{max}	T _{max}	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	Cl	Vd
Dose unique moyenne	1046,6 ng/ml	1 [h]	6,34 [h]	1362,3 ng*h/ml	43,7 [l/h]	80,9 [l]

Absorption : RADICAVA est administré par perfusion IV. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'éदारavone était atteinte à la fin de la perfusion. Il y a eu une tendance à une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et de la C_{max} de l'éदारavone. Avec l'administration de doses multiples, l'éदारavone ne s'est pas accumulée dans le plasma.

Distribution : L'éदारavone se lie aux protéines sériques humaines (92 %), principalement à l'albumine, indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,1 à 50 micromoles/l.

Métabolisme : L'éदारavone est métabolisée en un sulfoconjugué et en un glucuronoconjugué qui ne sont pas actifs sur le plan pharmacologique. La glucuronoconjugaison de l'éदारavone fait intervenir de multiples isoformes d'uridine diphosphoglucuronosyltransférase (UGT) (UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 et UGT2B17) dans le foie et les reins. Dans le plasma humain, l'éदारavone est principalement détectée sous la forme du sulfoconjugué, que l'on présume formé par des sulfotransférases.

Élimination : Dans des études menées chez des volontaires en santé d'origine japonaise et de race blanche, l'éदारavone a été principalement excrétée dans l'urine sous la forme de son glucuronoconjugué (70-90 % de la dose). Environ 5-10 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous la forme du sulfoconjugué, et seulement 1 % ou moins de la dose a été récupérée dans l'urine sous la forme du médicament inchangé. Des études *in vitro* indiquent que le sulfoconjugué de l'éदारavone est hydrolysé pour revenir à l'état d'éदारavone, qui est ensuite convertie en glucuronoconjugué dans le rein humain puis excrétée. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'éदारavone est de 4,5 à 6 heures. Les demi-vies de ses métabolites sont

de 2 à 2,8 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de RADICAVA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Personnes âgées : On n'a pas observé d'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'édaravone.

Sexe : On n'a pas observé d'effet du sexe sur la pharmacocinétique de l'édaravone.

Grossesse et allaitement : On ne dispose d'aucune donnée appropriée sur le risque pour le développement associé à l'utilisation de RADICAVA chez les femmes enceintes. Il n'y a aucune donnée sur la présence d'édaravone dans le lait maternel humain, les effets sur l'enfant allaité ou les effets du médicament sur la lactation.

Origine ethnique : On n'a pas observé de différence significative associée à la race pour la C_{max} et l'ASC de l'édaravone entre les sujets d'origine japonaise et les sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique : L'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'édaravone. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'édaravone. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients. Aucune étude n'a été réalisée pour caractériser la pharmacocinétique de l'édaravone ou évaluer son innocuité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température variant entre 15 °C et 30 °C. Conserver à l'abri de la lumière. À conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

RADICAVA injectable est fourni sous la forme d'une solution stérile, limpide et incolore pour perfusion intraveineuse dosée à 30 mg/100 ml (0,3 mg/ml), en sacs unidoses de polypropylène individuellement suremballés dans un emballage secondaire de poly(alcool de vinyle) (PVAL) (voir *INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION*). Ces sacs sont conditionnés dans des boîtes selon les modalités suivantes.

02475472 Sac unidose de 30 mg/100 ml (0,3 mg/ml)
02475472 Deux sacs par boîte

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre RADICAVA et les outils de perfusion offerts sur le marché.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver dans le suremballage pour protéger de l'oxydation jusqu'au moment de l'utilisation. L'indicateur d'oxygène dans l'emballage secondaire doit rester rose; si le niveau d'oxygène a dépassé le seuil acceptable, l'indicateur virera au bleu ou au mauve. Une fois le suremballage ouvert, utiliser dans les 24 heures.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

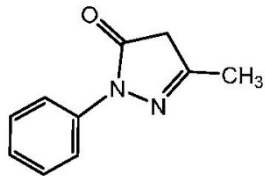
Nom propre : RADICAVA

Nom usuel : édaravone

Nom chimique : édaravone

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est $C_{10}H_{10}N_2O$ et la masse moléculaire est 174,20.

Formule de structure



Propriétés physicochimiques : L'édaravone est une poudre cristalline blanche avec un point de fusion à 129,7 °C. Elle est soluble dans l'acide acétique, le méthanol ou l'éthanol et légèrement soluble dans l'eau ou l'éthoxyéthane.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur la sclérose latérale amyotrophique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MCI186-19	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à double insu	Perfusion intraveineuse de 60 mg sur 60 minutes, traitement de 6 mois (6 cycles)	Édaravone (69) Placebo (68)	60,5 (30-75)	Hommes (55 %) Femmes (45 %)

13.2 Résultats de l'étude

Étude MCI186-19

L'efficacité de RADICAVA pour le traitement de la SLA a été établie dans une étude de six mois à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu menée chez des patients japonais

atteints de SLA qui vivaient de façon autonome et répondaient aux critères suivants au moment de la sélection :

1. capacité fonctionnelle permettant de mener la plupart des activités de la vie quotidienne (définie par un score d'au moins deux points pour chaque élément de l'ALSFERS-R [ALS Functional Rating Scale – Revised], l'échelle révisée d'évaluation de la capacité fonctionnelle dans la SLA décrite ci-dessous);
2. fonction respiratoire normale (définie par un pourcentage de la capacité vitale forcée prédite ≥ 80 %);
3. SLA certaine ou probable selon les critères d'El Escorial révisés;
4. durée de la maladie de deux ans ou moins.

L'étude a recruté 69 patients dans le groupe RADICAVA et 68 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques initiales étaient similaires dans ces deux groupes, plus de 90 % des patients de chaque groupe étant traités par riluzole.

RADICAVA a été administré en perfusion intraveineuse de 60 mg sur une période de 60 minutes selon le calendrier suivant :

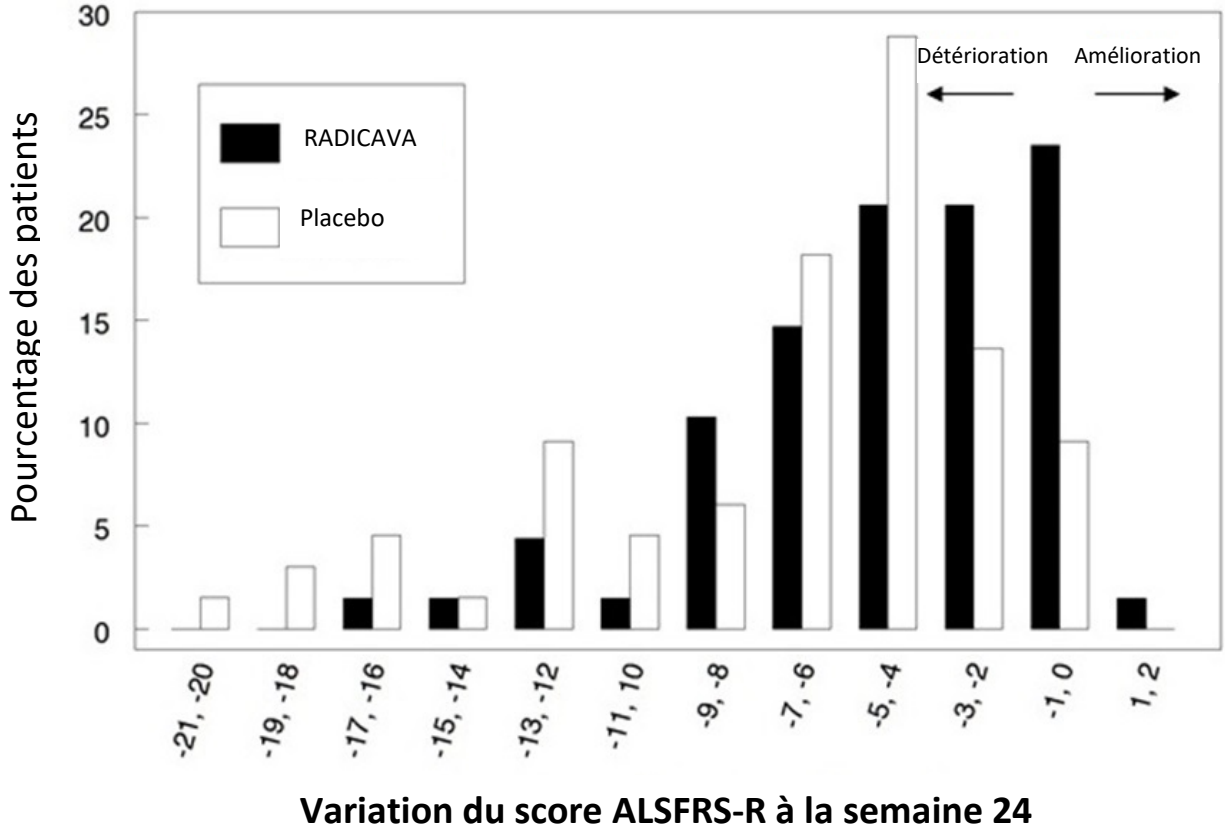
- un cycle de traitement initial avec administration quotidienne d'une dose de RADICAVA pendant 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration (cycle 1);
- des cycles de traitement subséquents avec administration quotidienne de RADICAVA pendant 10 jours sur des périodes de 14 jours, suivis de périodes de 14 jours sans administration (cycles 2-6).

Le critère d'efficacité principal était la variation des scores totaux sur l'échelle ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 comparée entre les groupes de traitement. L'échelle ALSFRS-R consiste en 12 questions évaluant la motricité fine, la motricité globale, la fonction bulbaire et la fonction respiratoire chez les patients atteints de SLA (élocution, salivation, déglutition, écriture, découper sa nourriture, habillage/hygiène, se retourner dans le lit, marcher, monter des escaliers, dyspnée, orthopnée et insuffisance respiratoire). Chaque élément est évalué sur une échelle de 0-4, un score plus élevé indiquant une meilleure capacité fonctionnelle. La diminution des scores ALSFRS-R par rapport au début de l'étude a été significativement moindre chez les patients traités par RADICAVA que chez ceux recevant le placebo (voir le Tableau 5). La distribution de la variation des scores ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 est présentée en pourcentage des patients à la Figure 1.

Tableau 5 : Analyse de la variation des scores ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24

Traitement	Variation par rapport au départ Moyenne des moindres carrés \pm ET (IC à 95 %)	Différence entre les traitements (RADICAVA – placebo [IC à 95 %])	Valeur <i>p</i>
RADICAVA 60 mg	-5,01 \pm 0,64	2,49 (0,99, 3,98)	0,0013
Placebo	-7,50 \pm 0,66		

Figure 1 : Distribution de la variation des scores ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24



14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse

Le potentiel carcinogène de l'éदारavone n'a pas été évalué de façon appropriée.

Mutagenèse

Les résultats des tests de mutagénicité de l'éदारavone ont été négatifs *in vitro* (mutation inverse bactérienne et aberration chromosomique sur poumon de hamster chinois) et *in vivo* (micronoyaux de souris).

Altération de la fertilité

L'administration intraveineuse d'éदारavone (0, 3, 20 ou 200 mg/kg) avant et pendant l'accouplement à des mâles et à des femelles, avec poursuite de l'administration chez les femelles jusqu'au jour 7 de la gestation, n'a eu aucun effet sur la fertilité; cependant, une perturbation du cycle œstral et du comportement copulatoire a été observée à la plus haute

dose testée. Aucun effet sur la fonction reproductrice n'a été observé aux doses plus faibles, représentant jusqu'à trois fois la dose de 60 mg recommandée chez l'humain proportionnellement à la surface corporelle (mg/m²).

Reproduction

Chez les rats, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 30 ou 300 mg/kg/jour) pendant toute la période d'organogenèse a entraîné une diminution du poids des fœtus à toutes les doses. Chez les rates gravides ayant mis bas naturellement, le poids de la progéniture était réduit à la plus haute dose testée. Une toxicité maternelle a aussi été observée à la plus haute dose testée. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice de la progéniture. La dose sans effet toxique pour le développement embryofœtal n'a pas été identifiée; la dose faible est inférieure à la dose de 60 mg recommandée chez l'humain proportionnellement à la surface corporelle (mg/m²).

Chez les lapines, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 20 ou 100 mg/kg/jour) pendant toute la période de l'organogenèse a entraîné une mortalité embryofœtale à la plus haute dose testée, qui était associée à une toxicité maternelle. La dose sans effet toxique sur le développement embryofœtal la plus élevée est d'environ six fois la dose recommandée chez l'humain (DRH) proportionnellement à la surface corporelle (mg/m²).

L'effet sur la progéniture de l'édaravone (0, 3, 20, or 200 mg/kg/jour) administrée à des rates par injection intraveineuse du jour de gestation 17 à la lactation a été étudié dans deux études. Dans la première étude, une mortalité de la progéniture a été observée à la dose élevée et une activité accrue a été observée aux doses intermédiaires et élevées. Dans la deuxième étude, il y a eu une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité de la progéniture, et un retard du développement physique (ouverture vaginale) à la plus haute dose testée. La fonction reproductrice de la progéniture n'a été affectée dans aucune des deux études. Une toxicité maternelle a été manifeste dans les deux études, sauf à la plus faible dose testée. La dose sans effet toxique sur le développement (3 mg/kg/jour) est inférieure à la dose recommandée chez l'humain en mg/m².

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

RADICAVA

édaravone injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RADICAVA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RADICAVA**.

Pourquoi RADICAVA est-il utilisé?

- RADICAVA est un médicament sur ordonnance utilisé pour ralentir la perte de capacité fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Comment RADICAVA agit-il?

On ignore la façon exacte dont RADICAVA agit dans le corps chez les personnes atteintes de SLA. RADICAVA ralentit la perte des fonctions physiques comme l'élocution, la déglutition, l'écriture, le découpage de la nourriture et d'autres fonctions.

Quels sont les ingrédients de RADICAVA?

Ingrédient médicamenteux : édaravone

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate de L-cystéine hydratée, bisulfite de sodium, chlorure de sodium, acide phosphorique et hydroxyde de sodium, eau pour injection.

RADICAVA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution stérile, 30 mg/100 ml.

Ne prenez pas RADICAVA si :

- Vous êtes allergique à l'édaravone ou à tout ingrédient de RADICAVA, y compris les sulfites.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RADICAVA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint d'asthme;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments ou sulfites;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si RADICAVA sera nocif pour votre enfant à naître;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ne sait pas si RADICAVA passera dans votre lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous recevrez RADICAVA ou si vous allaiterez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre RADICAVA :

- RADICAVA vous sera administré dans une veine, par perfusion intraveineuse (IV).
- Il faut environ une heure pour recevoir la dose complète de RADICAVA.
- Vous serez suivi de près pendant votre traitement par RADICAVA.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose appropriée pour vous.

- La dose habituelle de RADICAVA est :
 - un cycle de dosage quotidien initial de 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration;
 - des cycles de traitement de suivi pendant lesquels vous recevrez RADICAVA 10 jours sur 14, suivi d'une période de 14 jours sans administration.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de RADICAVA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

En prenant RADICAVA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de RADICAVA sont notamment des bleus, des problèmes de marche et des maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité (allergiques) : <ul style="list-style-type: none"> • Urticaire • Problèmes respiratoires • Démangeaisons • Enflure des lèvres, de la langue, du visage • Étourdissements • Respiration sifflante • Évanouissement 			X

Réactions allergiques aux sulfites : <ul style="list-style-type: none"> • Crise d'asthme (chez les personnes asthmatiques) • Urticaire • Problèmes respiratoires • Démangeaisons • Enflure des lèvres, de la langue, du visage • Étourdissements • Respiration sifflante • Évanouissement 			X
---	--	--	---

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

- RADICAVA sera conservé à l'abri de la lumière à une température entre 15 °C et 30 °C.

Pour en savoir davantage au sujet de RADICAVA, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant www.RADICAVA.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 212-2253.

Le présent dépliant a été rédigé par Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc., une filiale américaine de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

RADICAVA est une marque de commerce déposée de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
© Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Dernière révision 25 mars 2021