

**Monographie de produit**  
**Avec renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr DAYBUE<sup>MD</sup>**

trofinétide en solution buvable

Pour administration par voie orale ou par sonde de gastrostomie

200 mg/ml de trofinétide

Analogue du tripeptide N-terminal du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline

Acadia Pharmaceuticals Inc.  
12830 El Camino Real, Suite 400  
San Diego, CA  
92130.

Date d'approbation :  
2025-09-04

Importé et distribué par :  
Innomar Strategies Inc.  
3470 Superior Crt.  
Oakville, Ontario  
L6L 0C4.

Numéro de contrôle : 296865

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

|      |  |
|------|--|
| S.O. |  |
|------|--|

### Table des matières

|   |          |
|---|----------|
| <b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>      | <b>2</b> |
| <b>Table des matières .....</b>   | <b>2</b> |
| <b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>  | <b>4</b> |
| <b>1. Indications .....</b>   | <b>4</b> |
| 1.1 Pédiatrie.....  | 4        |
| 1.2 Gériatrie .....   | 4        |
| <b>2. Contre-indications.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>4. Posologie et administration.....</b>                                      | <b>4</b> |
| 4.1 Considérations posologiques.....  | 4        |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....                        | 5        |
| 4.4 Administration .....  | 6        |
| 4.5 Dose oubliée .....  | 6        |
| <b>5. Surdose.....</b>  | <b>7</b> |
| <b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement .....</b> | <b>7</b> |
| <b>7. Mises en garde et précautions.....</b>                                    | <b>7</b> |
| Appareil cardiovasculaire.....  | 7        |
| Système endocrinien et métabolisme .....  | 7        |
| Appareil digestif .....   | 8        |
| 7.1 Populations particulières .....   | 8        |
| 7.1.1 Grossesse .....   | 8        |
| 7.1.2 Allaitement.....  | 9        |
| 7.1.3 Enfants et adolescents.....   | 9        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....   | 9        |
| <b>8. Effets indésirables .....</b>   | <b>9</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....   | 9        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....             | 9        |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 8.2.1  | Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....  | 11        |
| 8.3  | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....   | 11        |
| 8.3.1  | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....                            | 11        |
| 8.4  | Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 12        |
| 8.5  | Effets indésirables observés après la commercialisation .....  | 12        |
| <b>9.</b>  | <b>Interactions médicamenteuses .....</b>  | <b>12</b> |
| 9.2  | Aperçu des interactions médicamenteuses.....   | 12        |
| 9.4  | Interactions médicament-médicament .....   | 12        |
| 9.5  | Interactions médicament-aliment .....  | 14        |
| 9.6  | Interactions médicament-plante médicinale .....  | 14        |
| 9.7  | Interactions médicament-examens de laboratoire .....   | 14        |
| <b>10.</b>   | <b>Pharmacologie clinique .....</b>  | <b>14</b> |
| 10.1   | Mode d'action.....   | 14        |
| 10.2   | Pharmacodynamie .....  | 14        |
| 10.3   | Pharmacocinétique.....   | 14        |
| <b>11.</b>   | <b>Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b> |  | <b>17</b> |
| <b>13.</b>   | <b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>14.</b>   | <b>Études cliniques .....</b>  | <b>17</b> |
| 14.1   | Études cliniques par indication.....   | 17        |
|  | Traitement du syndrome de Rett chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pesant au moins 9 kilos.....                       | 17        |
| <b>15.</b>   | <b>Microbiologie .....</b>   | <b>20</b> |
| <b>16.</b>   | <b>Toxicologie non clinique .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>  |  | <b>22</b> |

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

DAYBUE (trofinétide en solution buvable) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome de Rett chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pesant au moins 9 kilos.

Limites d'utilisation :

On dispose de peu de données sur DAYBUE pour les patients âgés de plus de 20 ans ou de moins de 5 ans, les patients de sexe masculin atteints du syndrome de Rett, les personnes sans mutation MECP2, ou les personnes ayant reçu un diagnostic de syndrome de Rett atypique/variant. Les personnes atteintes du syndrome de Rett avec un intervalle QTc sous-jacent > 450 ms étaient exclues des études cliniques sur DAYBUE (voir la section [14 Études cliniques](#)).

#### 1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 2 ans ou pesant < 9 kg) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants âgés de < 2 ans ou pesant < 9 kg; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

#### 1.2 Gériatrie

Les études cliniques sur DAYBUE n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Évaluer la fonction rénale chez les personnes âgées avant de prescrire DAYBUE, afin de déterminer la posologie appropriée (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

### 2. Contre-indications

DAYBUE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

### 4. Posologie et administration

#### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut conseiller aux patients de cesser de prendre des laxatifs avant de commencer à prendre DAYBUE.
- Pour accroître la tolérabilité, il est recommandé d'augmenter graduellement la dose jusqu'à la dose recommandée (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Interrompre, réduire la dose ou cesser l'utilisation de DAYBUE en cas de diarrhée grave, si une déshydratation est soupçonnée, si les vomissements sont graves ou surviennent malgré une prise en charge médicale, ou si une perte de poids importante survient (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).
- En l'absence d'amélioration des signes et symptômes du syndrome de Rett après 12 mois, cesser le traitement par DAYBUE.

- Évaluer la fonction rénale chez les personnes âgées avant de prescrire DAYBUE, afin de déterminer la posologie appropriée (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Un dispositif de mesure étalonné, comme une seringue orale ou un gobelet doseur, doit être obtenu de la pharmacie pour mesurer et administrer la dose prescrite avec précision. Une tasse à mesurer domestique n'est pas un outil de mesure adéquat.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Administrer DAYBUE deux fois par jour, le matin et le soir, selon le poids de la patiente, comme indiqué dans le [Tableau 1](#).

**Tableau 1 Posologie recommandée de DAYBUE chez les patients âgés de 2 ans et plus**

| Poids de la patiente   | Posologie de DAYBUE     | Volume de DAYBUE         |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 9 kg à moins de 12 kg  | 4 g deux fois par jour  | 20 ml deux fois par jour |
| 12 kg à moins de 20 kg | 6 g deux fois par jour  | 30 ml deux fois par jour |
| 20 kg à moins de 35 kg | 8 g deux fois par jour  | 40 ml deux fois par jour |
| 35 kg à moins de 50 kg | 10 g deux fois par jour | 50 ml deux fois par jour |
| 50 kg ou plus          | 12 g deux fois par jour | 60 ml deux fois par jour |

#### Calendrier recommandé pour la modification posologique de DAYBUE

- Commencer avec 50 % de la dose recommandée (voir le [Tableau 1](#) ou le [Tableau 2](#)) à raison de deux fois par jour.
- Augmenter la dose sur une période de 4 à 8 semaines jusqu'à ce que la dose recommandée soit atteinte.

Une période d'ajustement posologique plus longue peut être nécessaire si les patients éprouvent des effets secondaires et/ou s'ils ne tolèrent pas DAYBUE (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est de 70 à 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cependant, à mesure que le degré d'insuffisance rénale augmente, l'exposition au trofinétide augmente également. Envisager une réduction de la dose de 20 % à 30 % chez les patients dont l'insuffisance rénale légère est quasi modérée, c'est-à-dire avec un DFGe de 60 à 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La dose recommandée de DAYBUE pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) est décrite dans le [Tableau 2](#).

**Tableau 2** Posologie recommandée de DAYBUE chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée

| Poids de la patiente   | Posologie de DAYBUE    | Volume de DAYBUE         |
|------------------------|------------------------|--------------------------|
| 9 kg à moins de 12 kg  | 2 g deux fois par jour | 10 ml deux fois par jour |
| 12 kg à moins de 20 kg | 3 g deux fois par jour | 15 ml deux fois par jour |
| 20 kg à moins de 35 kg | 4 g deux fois par jour | 20 ml deux fois par jour |
| 35 kg à moins de 50 kg | 5 g deux fois par jour | 25 ml deux fois par jour |
| 50 kg ou plus          | 6 g deux fois par jour | 30 ml deux fois par jour |

Envisager une réduction supplémentaire de la dose de 20 % à 30 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

DAYBUE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale au stade terminal (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### Réduction de la dose et interruption du traitement

- Si une patiente continue de présenter des effets indésirables intolérables malgré la prise en charge médicale (c.-à-d. diarrhée ou vomissements persistants), interrompre temporairement le traitement ou réduire la dose à 50 % de la dose recommandée.
- Une fois que l'effet indésirable s'est atténué, augmenter la dose selon la tolérance jusqu'à l'obtention, si possible, de la dose recommandée.
- Si une patiente est incapable de tolérer la dose recommandée de DAYBUE sur une base continue, l'arrêt du traitement est suggéré.

#### **4.4 Administration**

Administrer DAYBUE par voie orale ou par sonde de gastrostomie (G); les doses fournies par sonde gastro-jéjunale (GJ) doivent être administrées dans le port G (gastrique).

DAYBUE peut être pris avec ou sans nourriture.

Jeter tout DAYBUE en solution buvable inutilisé 14 jours après avoir ouvert le flacon pour la première fois (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).

#### **4.5 Dose oubliée**

Une dose oubliée doit être prise dès que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, il ne faut pas prendre la dose oubliée. Prendre plutôt la prochaine dose prévue. Les doses ne doivent pas être combinées ou doublées.

Si des vomissements surviennent après l'administration de DAYBUE, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire. Continuer plutôt avec la prochaine dose prévue. Interrompre, réduire la dose ou interrompre l'utilisation de DAYBUE si les vomissements sont graves ou surviennent malgré une prise en charge médicale.

## 5. Surdose

Il n'existe aucune ligne de conduite recommandée en case de surdosage. Si une surdose survient ou est soupçonnée, le sujet doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 Formes posologiques, teneurs et composition

| Voie d'administration                   | Forme posologique / teneur / composition | Ingrédients non médicinaux   |
|---|--|--|
| Voie orale ou par sonde de gastrostomie | Solution/200 mg/ml, 450 ml               | Rouge FD&C n° 40, maltitol, méthylparabène sodique, propylparabène sodique, eau purifiée, saveur de fraise et sucralose. |

### Description

DAYBUE en solution buvable est une solution à saveur de fraise de couleur rose à rouge, fournie dans un flacon multidose fait de polyéthylène haute densité (PEHD) de 500 ml avec une fermeture à l'épreuve des enfants.

## 7. Mises en garde et précautions

### Appareil cardiovasculaire

#### Prolongation de l'intervalle QT

Les patients atteints du syndrome de Rett présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT. Une étude dédiée sur l'intervalle QT utilisant des doses uniques de 12, 18 ou 24 g de trofinétide chez des adultes en bonne santé n'a montré aucune preuve d'allongement de l'intervalle QT. Dans les essais cliniques, les patients atteints du syndrome de Rett présentant initialement un allongement de l'intervalle QTc (QTc > 450 ms) étaient exclues. Certains patients des études sur le trofinétide ont présenté un allongement de l'intervalle QT pendant le traitement; cependant, le lien de causalité était inconnu. Envisager une surveillance par électrocardiogramme plus fréquente chez les patients atteints du syndrome de Rett (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

### Système endocrinien et métabolisme

#### Perte de poids

Dans l'étude 1, 12 % des patients traités avec DAYBUE ont présenté une perte de poids supérieure à 7 % par rapport au départ, comparativement à 4 % des patients ayant reçu le placebo (voir la section [14 Études cliniques](#)). Dans les études à long terme, 2,2 % des patients ont interrompu le traitement par DAYBUE en raison d'une perte de poids.

Surveiller le poids et interrompre le traitement, réduire la dose ou arrêter l'utilisation de DAYBUE en

cas de perte de poids importante (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **Appareil digestif**

### **Diarrhée**

Dans l'étude 1 et des études à long terme, 85 % des patients traités avec DAYBUE ont eu des épisodes de diarrhée. Parmi les patients traités avec DAYBUE, 49 % ont présenté une diarrhée persistante ou récurrente après résolution, malgré l'interruption ou la réduction de la dose, ou un traitement antidiarrhéique concomitant. La gravité de la diarrhée était légère ou modérée dans 96 % des cas. Dans l'étude 1 et des études à long terme, 70,8 % des patients ont utilisé un traitement antidiarrhéique (59 % recourant au loperamide antipropulsif, un substrat du CYP3A4 et de la gp-P [voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 7](#)]).

Il faut conseiller aux patients de cesser de prendre des laxatifs avant de commencer à prendre DAYBUE. En cas de diarrhée, les patients doivent avertir leur fournisseur de soins de santé, envisager de commencer un traitement antidiarrhéique, surveiller l'état d'hydratation, et augmenter la prise de liquides oraux, le cas échéant. Interrompre, réduire la dose ou arrêter DAYBUE en cas de diarrhée grave ou si l'on soupçonne une déshydratation (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

### **Vomissements**

Dans l'étude 1, des vomissements sont survenus chez 27 % des patients traités avec DAYBUE et chez 10 % des patients ayant reçu le placebo.

Les patients atteints du syndrome de Rett présentent un risque d'aspiration et de pneumonie subséquente. Des cas d'aspiration et de pneumonie par aspiration ont été signalés après des vomissements chez des patients traités avec DAYBUE. Interrompre, réduire la dose ou interrompre l'utilisation de DAYBUE si les vomissements sont graves ou surviennent malgré une prise en charge médicale (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **Surveillance et examens de laboratoire**

Tous les patients devraient avoir des mesures initiales du taux sérique du potassium, du calcium et du magnésium, car l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont des facteurs de risque établis de torsades de pointes chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc sous-jacent. Si une patiente présente un événement indésirable de diarrhée, les anomalies électrolytiques sont plus susceptibles de se produire, c'est pourquoi on recommande une surveillance plus fréquente des électrolytes. Toute anomalie doit être corrigée rapidement. Une surveillance électrocardiographique (ECG) plus fréquente peut également être envisagée chez ces patients.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Grossesse**

Il n'existe aucune donnée adéquate sur les risques pour le développement associés à l'utilisation de DAYBUE chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé après l'administration orale de trofinétide à des rates gravides à des doses associées à des expositions plasmatiques inférieures à celles utilisées en clinique. Cependant, une toxicité maternelle a été observée chez les lapines gravides traitées avec 300 ou 600 mg/kg/jour. Des cas d'avortements (c.-à-d. des résorptions précoces et tardives, conceptus morts) ont été signalés chez des femelles ayant reçu

une dose de 600 mg/kg/jour. De plus, on a signalé une réduction importante du gain pondéral chez les femelles traitées par 300 ou 600 mg/kg/jour (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le trofinétide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

Voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) pour connaître les effets indésirables signalés chez les enfants atteints du syndrome de Rett âgés de 5 à 20 ans traités avec DAYBUE. Voir la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) pour connaître les effets indésirables signalés chez les enfants de 2 à 4 ans traités avec DAYBUE.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur DAYBUE n'ont inclus aucun patient âgé de 65 ans et plus. Par conséquent, on ignore si ce groupe de patients répondent différemment des patients âgés de moins de 65 ans. La fonction rénale doit être vérifiée pour faciliter la posologie chez les personnes âgées (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **8. Effets indésirables**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 5 % des patients traités avec DAYBUE et plus fréquemment que dans le groupe placebo) ont été la diarrhée (81 %) et les vomissements (27 %) (voir le [Tableau 4](#)). Dans l'étude 1 et des études à long terme, 49 % des patients traités avec DAYBUE ont présenté une diarrhée persistante ou récurrente après résolution, malgré l'interruption ou la réduction de la dose, ou un traitement antidiarrhéique concomitant.

Dans l'étude 1 et des études à long terme, 35,5 % des patients traités avec DAYBUE ont nécessité une modification de la dose en raison d'effets indésirables comparativement à 5,3 % des patients traités avec le placebo. Dans les études à long terme, 43,5 % des patients traités avec DAYBUE ont nécessité une modification de la dose en raison d'effets indésirables.

Dans l'étude 1, les effets indésirables ont entraîné l'arrêt du médicament à l'étude chez 17,2 % des patients traités avec DAYBUE comparativement à 2,1 % des patients traités avec placebo. Dans les études à long terme, 39,0 % des patients traités par DAYBUE ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par DAYBUE dans ces études ont été la diarrhée (24,2 %) et les vomissements (6,7 %).

Dans l'étude 1 et les études à long terme, 11,8 % des patients traités avec DAYBUE ont présenté des effets indésirables graves, notamment des convulsions (3,4 %), des vomissements (1,1 %), une pneumonie (1,1 %), une infection des voies urinaires (1,1 %), une aspiration (1,1 %), et une insuffisance respiratoire aiguë (1,1 %).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des

effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans le cadre d'essais contrôlés et non contrôlés menés auprès de patients atteints du syndrome de Rett, 260 patients âgés de 2 à 40 ans ont été traités avec DAYBUE, dont 112 patients traités pendant plus de 6 mois, 92 patients traités pendant plus de 1 an, 44 patients traités pendant plus de 2 ans, et 16 patients traités pendant plus de 2,5 ans.

#### Adultes et enfants atteints du syndrome de Rett âgés de 5 ans et plus

L'innocuité de DAYBUE a été évaluée dans le cadre d'une étude de 12 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints du syndrome de Rett (étude 1) (voir la section [14 Études cliniques](#)). Dans l'étude 1, 93 patients ont reçu DAYBUE et 94 patients ont reçu un placebo. Tous les patients étaient de sexe féminin, 92 % étaient d'origine caucasienne, et l'âge moyen était de 11 ans (plage de 5 à 20 ans).

#### *Effets indésirables courants*

Les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients traités avec DAYBUE et plus fréquemment que dans le groupe placebo sont présentés dans le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 Effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients traités par DAYBUE et plus fréquemment que dans le groupe placebo dans l'étude 1**

| <b>Classification par système et organe / Terme privilégié</b>  | <b>DAYBUE (N = 93)<br/>n (%)</b> | <b>Placebo (N = 94)<br/>n (%)</b> |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                              |                                  |                                   |
| Diarrhée  | 75 (81)                          | 18 (19)                           |
| Vomissements  | 25 (27)                          | 9 (10)                            |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> |                                  |                                   |
| Pyrexie   | 8 (9)                            | 4 (4)                             |
| Fatigue <sup>a</sup>  | 6 (6)                            | 2 (2)                             |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>               |                                  |                                   |
| Diminution de l'appétit   | 5 (5)                            | 2 (2)                             |
| Perte de poids ≥ 7 % par rapport au départ                      | 11 (12)                          | 4 (4)                             |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                              |                                  |                                   |
| Convulsions   | 8 (9)                            | 5 (5)                             |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                  |                                  |                                   |
| Irritabilité  | 6 (7)                            | 0 (0)                             |

<sup>a</sup> Inclut la léthargie et la somnolence

#### *Vomissements, diarrhée et perte de poids*

Une exposition plus élevée au trofinétide a été associée à une probabilité plus élevée de diarrhée, de vomissements et de diminution du poids (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

L'innocuité à long terme de DAYBUE a été évaluée dans le cadre d'études de prolongation ouvertes sur l'innocuité avec jusqu'à 144 semaines de traitement supplémentaires chez 154 patients. Les effets indésirables signalés dans les études de prolongation ouverte à long terme sur l'innocuité étaient semblables à ceux signalés dans l'étude 1.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

#### Patients pédiatriques atteints du syndrome de Rett âgés de 2 à 4 ans

Dans une étude ouverte menée auprès d'enfants âgés de 2 à 4 ans atteints du syndrome de Rett, 15 patients ont reçu DAYBUE pendant au moins 12 semaines et 9 patients ont reçu DAYBUE pendant au moins 6 mois. Les effets indésirables chez les enfants de 2 à 4 ans traités avec DAYBUE étaient semblables à ceux signalés chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus atteints du syndrome de Rett dans l'étude 1.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure à 5 % dans l'étude 1 et les études à long terme sont énumérés ci-dessous :

**Troubles cardiaques** : arrêt cardiaque

**Troubles gastro-intestinaux** : fécalome, haut-le-cœur, hypersécrétion salivaire, malaise abdominal, nausées, reflux gastro-œsophagien pathologique, selles fréquentes, selles molles

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : cris, mort subite inexplicée liée à l'épilepsie

**Infections et infestations** : bactériémie, infection des voies urinaires, pharyngite streptococcique, pneumonie

**Blessure, empoisonnement et complications liées aux procédures** : chute

**Investigations** : augmentation du nombre de basophiles, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation du nombre de monocytes, diminution du dioxyde de carbone, diminution du nombre de plaquettes, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation de la phosphatase alcaline dans le sang, élévation de la troponine, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, taux anormal de thyroïdostimuline (TSH)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : acidose métabolique, déshydratation, diminution de la vitamine D, hyper/hyponatrémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, trouble de l'alimentation

**Troubles psychiatriques** : agitation, apathie, bruxisme, retenue de la respiration, stéréotypie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : pneumonie d'aspiration

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : érythème fessier

#### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

## 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

### Résultats de chimie clinique anormaux

Tableau 5 Changements importants dans les valeurs biochimiques

|  | DAYBUE (N = 93)<br>n (%) | Placebo (N = 94)<br>n (%) |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Élévation de l'alanine aminotransférase (U/L)    | 2 (2)                    | 0 (0)                     |
| Élévation de la gamma-glutamyl-transférase (U/L) | 1 (1)                    | 0 (0)                     |
| Élévation du glucose (mmol/L)                    | 1 (1)                    | 0 (0)                     |

### Résultats hématologiques anormaux

Tableau 6 Changements significatifs dans les paramètres hématologiques

|                                       | DAYBUE (N = 93)<br>n (%) | Placebo (N = 94)<br>n (%) |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Élévation des leucocytes ( $10^9/L$ ) | 1 (1)                    | 0 (0)                     |
| Élévation des plaquettes ( $10^9/L$ ) | 1 (1)                    | 0 (0)                     |

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aspiration et pneumonie d'aspiration dues aux vomissements (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

## 9. Interactions médicamenteuses

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le trofinétide est un faible inhibiteur du CYP3A4 et de la gp-P. En conditions *in vitro*, le trofinétide inhibe les enzymes UGT, UGT1A9, 2B7 et 2B15. Il inhibe également les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3.

Le trofinétide n'est pas un substrat des enzymes CYP450, de l'uridine-diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) ou des grands vecteurs de médicaments. Aucune inhibition des enzymes du CYP450 CYP1A2, 2C8, 2B6, 2C9, 2C19 et 2D6 ne devrait être observée aux concentrations thérapeutiques.

Aux concentrations systémiques thérapeutiques, aucune inhibition des protéines gp-P, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K n'a été observée, selon les essais *in vitro*.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les renseignements énumérés dans le [Tableau 7](#) sont fondés sur des études sur les interactions médicamenteuses, ou sur les interactions potentielles fondées sur une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie.

**Tableau 7 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Dénomination commune du produit médicamenteux | Source des données     | Effet  | Commentaire clinique  |
|---|------------------------|--|---|
| Substrat du CYP3A4 et/ou de la gp-P           | EC<br>PBPK<br>(CYP3A4) | Le trofinétide est un faible inhibiteur du CYP3A4 et de la gp-P.   | Il faut surveiller étroitement le patient lorsque DAYBUE est administré par voie orale en concomitance avec des substrats du CYP3A4 et de la gp-P, en particulier ceux pour lesquels un léger changement de la concentration plasmatique peut provoquer des effets indésirables graves.   |
| Lopéramide                                    | EC                     | <p>Après l'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg), un substrat de CYP3A4 et de la gp-P, et de trofinétide (12 g deux fois par jour) à des sujets sains, on a observé que la <math>C_{max}</math> du lopéramide a été multipliée par 1,95. De manière similaire, les <math>ASC_{0-t}</math> et <math>ASC_{0-\infty}</math> ont été multipliées respectivement par 1,8 et 1,7.</p> <p>En retardant l'administration du lopéramide jusqu'à 2 heures après celle du trofinétide, la <math>C_{max}</math> du lopéramide a été multipliée par 1,4. De manière similaire, les <math>ASC_{0-t}</math> et <math>ASC_{0-\infty}</math> ont été multipliées respectivement par 1,3 et 1,2.</p> | <p>Aucun ajustement posologique n'est requis.</p> <p>L'accroissement de l'exposition au lopéramide lorsqu'il est administré en concomitance avec le trofinétide pourrait augmenter le risque d'effets indésirables associés au lopéramide.</p> <p>Le fait de retarder l'administration du lopéramide pourrait aider à atténuer certains des risques associés.</p> |

| Dénomination commune du produit médicamenteux | Source des données | Effet   | Commentaire clinique  |
|---|--------------------|---|---|
| Substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3        | T                  | Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 est attendue. | Il faut éviter l'administration concomitante de DAYBUE et des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 pour lesquels un léger changement de la concentration plasmatique peut provoquer des effets indésirables graves. |

EC = essai clinique; T = théorique; PBPK = modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de DAYBUE à la suite d'un repas riche en gras et en calories a réduit la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'environ 20 % par rapport à l'administration à jeun (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

DAYBUE peut être pris avec ou sans nourriture.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1 Mode d'action

Le trofinétide est un analogue synthétique du tripeptide N-terminal du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline. Le mécanisme par lequel le trofinétide exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints du syndrome de Rett est inconnu.

### 10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

À la dose maximale recommandée chez les sujets adultes en bonne santé, le trofinétide n'allonge pas l'intervalle QT à toute valeur cliniquement pertinente.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le trofinétide présente une cinétique linéaire sans effet dépendant du temps ou de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques. L'exposition systémique au trofinétide était proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses étudié. Une accumulation minimale ou nulle a été observée après l'administration de doses multiples.

**Tableau 8** Résumé des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de DAYBUE chez la population atteinte du syndrome de Rett, par dose

| Posologie recommandée <sup>a</sup>  | C <sub>max</sub> | T <sub>max</sub> | t <sub>1/2</sub> (h) | ASC <sub>T</sub> | CL   | Vd   |
|-------------------------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------|------|
| 4 g deux fois par jour<br>(N = 3)   | 162,5            | 1,71             | 1,10                 | 886,6            | 4,23 | 71,3 |
| 6 g deux fois par jour<br>(N = 33)  | 165,5            | 1,93             | 1,35                 | 975,5            | 5,50 | 76,7 |
| 8 g deux fois par jour<br>(N = 41)  | 158,8            | 1,98             | 1,36                 | 937,1            | 7,42 | 78,3 |
| 10 g deux fois par jour<br>(N = 21) | 147,4            | 2,17             | 1,64                 | 936,5            | 9,02 | 83,9 |
| 12 g deux fois par jour<br>(N = 7)  | 144,1            | 2,00             | 1,32                 | 845,6            | 11,7 | 85,3 |

<sup>a</sup> Posologie recommandée : deux fois par jour, matin et soir, selon le poids de patiente

### Absorption

Le délai avant la concentration maximale du médicament (T<sub>max</sub>) est d'environ 2 à 3 heures après l'administration. Selon l'étude du bilan de masse, au moins 84 % de la dose administrée a été absorbée après l'administration orale de 12 g de trofinétide.

### Effet des aliments

L'administration concomitante de DAYBUE avec un repas riche en gras et en calories (environ 800 à 1000 calories et 50 % de matières grasses) n'a eu aucune incidence sur l'exposition totale (ASC<sub>T</sub>) du trofinétide et a réduit la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) d'environ 20 % par rapport à l'administration à jeun.

### Distribution

Après l'administration orale, le volume apparent de distribution du trofinétide chez les sujets adultes en bonne santé était d'environ 80 L. La liaison aux protéines du trofinétide dans le plasma humain est inférieure à 6 %.

### Métabolisme

Le trofinétide n'est pas métabolisé de façon significative par les enzymes du CYP450. Le métabolisme hépatique n'est pas une voie importante d'élimination du trofinétide.

### Élimination

Le trofinétide est principalement excrété sous forme inchangée (environ 80 % de la dose) dans l'urine, avec une excrétion mineure dans les fèces.

La demi-vie d'élimination efficace du trofinétide administré par voie orale chez les sujets en bonne santé est d'environ 1,5 heure.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : L'exposition au trofinétide chez les enfants de 2 à 4 ans est semblable à celle des enfants de plus de 4 ans et des adultes avec la posologie recommandée.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur l'exposition au trofinétide, car le métabolisme hépatique n'est pas une voie importante d'élimination du trofinétide.
- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale modérée sur la pharmacocinétique du trofinétide a été évalué dans une étude ouverte de phase I au cours de laquelle une dose unique de 6 g de trofinétide a été administrée à des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et comparée à des sujets en bonne santé recevant une dose unique de 12 g de trofinétide. L'exposition systémique au trofinétide normalisée selon la dose était environ deux fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée que chez les sujets en bonne santé. La vitesse d'élimination maximale du trofinétide dans l'urine, et le délai avant celle-ci, étaient respectivement plus faible et long plus faibles chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée comparativement aux sujets en bonne santé. L'analyse pharmacocinétique corrobore ces résultats, indiquant une exposition au trofinétide 1,80 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique ont également révélé que l'exposition médiane au trofinétide chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère présentant un DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> était jusqu'à 1,25 fois plus élevée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

Selon les résultats de la phase I et de l'analyse pharmacocinétique, une réduction de 50 % de la posologie du trofinétide est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Le trofinétide n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale au stade terminal (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver DAYBUE en position verticale, au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler.

Garder le capuchon à l'épreuve des enfants fermé hermétiquement.

Jeter tout DAYBUE en solution buvable inutilisé 14 jours après avoir ouvert le flacon pour la première fois.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

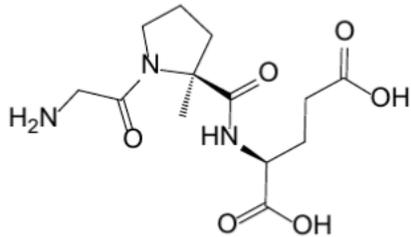
Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Trofinétide

Nom chimique : Acide (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-aminoacétyl)-2-méthylpyrrolidine-2-carbonyl]amino]pentanéoïque

Formule moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (conditions sèches)

Masse moléculaire : 315,33 g/mol (conditions sèches)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le trofinétide est un solide blanc à blanc cassé et il est très soluble dans l'eau. La substance médicamenteuse trofinétide est soit amorphe soit un hydrate cristallin (avec 2 à 3 moles d'eau par mole de trofinétide).

### 14. Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

Traitement du syndrome de Rett chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pesant au moins 9 kilos

Tableau 9 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le syndrome de Rett

| N° de l'essai          | Plan de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|------------------------|---|--|----------------------|---------------------|------|
| Étude 1 (ACP-2566-003) | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles | La posologie était basée sur le poids corporel initial (solution de 500 ml [200 mg/ml de trofinétide] par voie orale ou par sonde G pendant 12 semaines) | 187                  | 10,9 (5 à 20)       | F    |

Les caractéristiques démographiques étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les sujets étaient principalement d'origine caucasienne (91,8 %), non hispanique ou latino-américaine (91,3 %), et tous les sujets étaient des femmes, conformément au protocole. L'âge moyen global était de 10,9 ans (plage de 5 à 20 ans). Environ la moitié des sujets (58,2 %) appartenait à la catégorie d'âge de 5 à < 12 ans, 29,9 % appartenait à la catégorie des 12 à < 18 ans, et 12 % à celle des ≥ 18 ans. Le poids corporel moyen était de 29,9 kg (13 kg à 78 kg).

L'efficacité de DAYBUE dans le traitement du syndrome de Rett a été établie dans une étude de 12 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints du syndrome de Rett et âgés de 5 à 20 ans (étude 1).

Les patients (N = 187) avaient un diagnostic de syndrome de Rett typique selon les critères diagnostiques de la maladie, avec une mutation pathogène documentée du gène *MECP2*. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir DAYBUE (N = 93) ou le placebo correspondant (N = 94) pendant 12 semaines. La dose de DAYBUE était basée sur le poids de la patiente, afin d'obtenir une exposition semblable chez l'ensemble des patients (voir la section [4 Posologie et administration](#)).

Les mesures co-principales de l'efficacité étaient les variations du score RSBQ (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) total et du score CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) après 12 semaines de traitement par rapport au début de l'étude. Le questionnaire RSBQ est une échelle d'évaluation de 45 éléments remplie par l'aidant, qui évalue un éventail de symptômes du syndrome de Rett (respiration, mouvements de la main ou stéréotypies, comportements répétitifs, comportements nocturnes, vocalisations, expressions faciales, regard, et humeur). Chaque élément reçoit un score de 0 (faux), 1 (quelque peu ou parfois vrai) ou 2 (très vrai ou souvent vrai), avec un score maximum possible de 90 points. Un score plus faible reflète une gravité moindre des signes et symptômes du syndrome de Rett. Les éléments du score RSBQ total sont regroupés en 8 sous-échelles (humeur générale; problèmes respiratoires; comportements des mains; mouvements répétitifs du visage; balancement du corps/visage sans expression; comportements nocturnes; peur/anxiété; marche/position debout), à l'exception de sept éléments non regroupés. L'échelle CGI-I est remplie par les cliniciens (à l'aide d'attributs propres au syndrome de Rett) afin d'évaluer si une patiente s'est globalement améliorée ou aggravée sur une échelle à 7 points (1 = très grande amélioration à 7 = très grande aggravation), où un score inférieur signifie une amélioration.

Le traitement par DAYBUE a montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes du syndrome de Rett comparativement au placebo selon les critères d'évaluation co-principaux de l'efficacité, soit les variations du score RSBQ total et du score CGI-I entre le début de l'étude et la semaine 12 (voir le [Tableau 10](#) et la [Figure 1](#)).

**Tableau 10 Résultats de l'étude 1 sur le traitement du syndrome de Rett chez les patients adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant  $\geq 9$  kg**

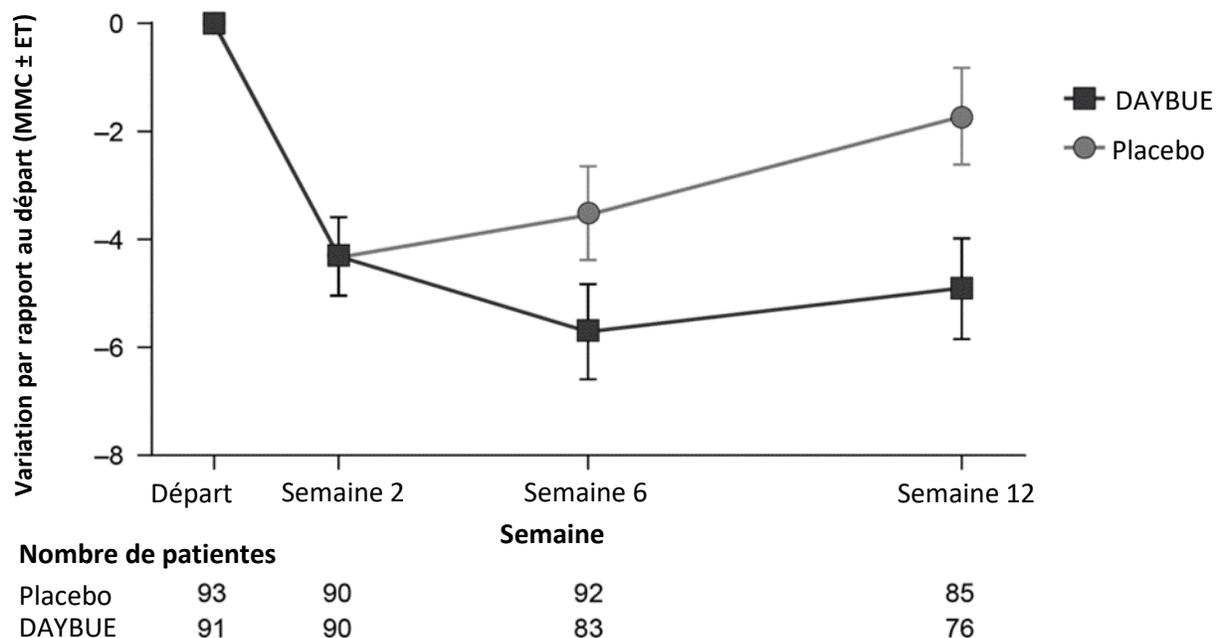
| Critères d'évaluation co-principaux de l'efficacité  | DAYBUE (N = 93)    | Placebo (N = 94) |
|--|--------------------|------------------|
| Variation du score RSBQ total entre le début de l'étude et la semaine 12                   |                    |                  |
| Score initial moyen (É.-T.)  | 43,7 (1,21)        | 44,5 (1,26)      |
| <b>Variation entre le début de l'étude et la semaine 12</b>                                |                    |                  |
| Score moyen à la semaine 12 (ET)   | 39,9 (1,38)        | 42,8 (1,42)      |
| Variation moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 12                        | -4,9 (0,94)        | -1,7 (0,90)      |
| Différence entre les traitements (DAYBUE/placebo), moyenne des MC (IC à 95 %) <sup>a</sup> | -3,2 (-5,7 à -0,6) | --               |
| Valeur de $p^b$  | 0,018              | --               |
| Variation du score CGI-I   |                    |                  |
| <b>Variation à la semaine 12</b>   |                    |                  |
| Score moyen à la semaine 12 (ET)   | 3,5 (0,08)         | 3,8 (0,06)       |
| Différence entre les traitements (DAYBUE/placebo), moyenne des MC (IC à 95 %) <sup>a</sup> | -0,3 (-0,5 à -0,1) | --               |
| Valeur de $p^b$  | 0,003              | --               |

ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne des moindres carrés

<sup>a</sup> Différence de la moyenne des MC d'après le modèle d'analyse mixte pour les mesures répétées

<sup>b</sup> Significatif sur le plan statistique sous contrôle de la multiplicité pour la comparaison entre DAYBUE et le placebo ( $p < 0,05$ )

**Figure 1 Variation du score RSBQ total par rapport au début de l'étude 1**



Les patients qui ont poursuivi leur traitement par DAYBUE dans une étude de prolongation ouverte d'une durée allant jusqu'à 40 semaines ont présenté une réduction continue généralement constante de leurs symptômes (mesurée par les scores RSBQ et CGI-I moyens) pendant la durée de leur traitement sans insu par DAYBUE, comme cela a été observé dans l'étude 1. L'utilisation de DAYBUE pendant un maximum de 32 mois supplémentaires a été associée à une stabilisation des scores RSBQ et CGI-I.

L'utilisation de DAYBUE chez les patients âgés de 2 à 4 ans est appuyée par les données probantes de l'étude 1 et les données pharmacocinétiques et d'innocuité recueillies chez 15 patients pédiatriques âgés de 2 à 4 ans traités avec DAYBUE.

## 15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

## 16. Toxicologie non clinique

**Toxicologie générale :** Chez les chiennes, le trofinétide administré par voie orale pendant une période allant jusqu'à 39 semaines à des doses de 50, 300 et 1000 mg/kg/jour n'a été associé à aucun résultat indésirable ante- ou post-mortem. Une incidence et une fréquence accrues de manifestations relatives à l'excrétion fécale (selles non moulées, diarrhée aqueuse et/ou mucoïde) ont été observées avec la dose de 1000 mg/kg/jour seulement; cependant, elles n'ont pas été considérées comme indésirables puisqu'il n'y avait aucune répercussion sur la santé, le comportement ou la viabilité des animaux, et tous les effets sur les selles se sont résorbés à l'arrêt du traitement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie de façon prudente à 300 mg/kg/jour en fonction d'une différence dans les poids utérins, probablement attribuable à la variabilité biologique du cycle œstral, mais n'est pas considérée comme indésirable. À la dose la plus élevée de 1000 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique obtenue était inférieure à celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Chez les rats, des doses allant jusqu'à 2100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucun effet indésirable; l'exposition plasmatique était environ la moitié de celle observée chez les humains à la DMRH.

**Génotoxicité :** Le trofinétide s'est avéré négatif aux épreuves *in vitro* (mutation inverse bactérienne, aberration chromosomique dans les cellules ovariennes de hamster chinois) et *in vivo* (micronoyaux de souris).

**Cancérogénicité :** Aucune étude visant à évaluer le pouvoir cancérogène du trofinétide n'a été menée.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement :**

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la fonction reproductrice n'a été observé après l'administration orale du trofinétide (0, 300, 900 ou 2000 mg/kg/jour) à des rats mâles et femelles avant et tout au long de l'accouplement et jusqu'au jour de gestation (JG) 7. On n'a observé aucun effet sur le développement embryofœtal chez les rates gravides à des doses semblables du JG7 au jour 20 de la lactation. À la dose la plus élevée évaluée (2000 mg/kg/jour), l'exposition plasmatique (ASC) était semblable à celle observée chez les humains à la DMRH.

Chez les lapines gravides traitées par 0, 150, 300 ou 600 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse, aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement embryofœtal, mais une toxicité maternelle a été signalée à des doses  $\geq$  300 mg/kg/jour avec des cas d'avortement et de réduction grave du gain pondéral maternel. Par conséquent, bien que la DSENO pour la toxicité développementale ait été la dose la plus élevée de 600 mg/kg/jour, la DSENO maternelle a été établie à

150 mg/kg/jour, pour laquelle l'exposition plasmatique a été nettement inférieure à celle observée chez les humains à la DMRH.

Les rates traitées avec une dose allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour tout au long de la gestation et la lactation n'ont pas montré d'effets indésirables sur le développement prénatal et postnatal. À la dose la plus élevée évaluée, l'exposition plasmatique (ASC) était semblable à celle observée chez les humains à la DMRH.

**Toxicité juvénile :** Aucun effet indésirable n'a été observé sur la croissance ou sur la fonction neurocomportementale après l'administration orale du trofinétide (0, 300, 600 ou 2000 mg/kg/jour) à des rates juvéniles âgées de 2 à 28 semaines. Les signes cliniques liés à la substance à l'essai étaient les fèces molles, l'augmentation du gain pondéral, et une consommation alimentaire accrue. Les expositions plasmatiques à la dose la plus élevée évaluée étaient semblables à celles observées chez les humains à la DMRH. Lorsque ces rates juvéniles (jours post-natal [JPN] 13 et 14) ont été évaluées pour la maturation sexuelle ou la fonction reproductrice après 10 semaines, aucun effet indésirable n'a été observé.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr DAYBUE<sup>MD</sup>

#### trofinétide en solution buvable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra DAYBUE. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de DAYBUE, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert DAYBUE :

DAYBUE est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter le syndrome de Rett chez :

- les adultes (18 ans et plus); et
- les enfants (2 ans et plus) pesant au moins 9 kg.

#### Comment fonctionne DAYBUE :

DAYBUE est une version synthétique de la portion terminale d'un composé naturel que l'on retrouve dans le cerveau appelé « facteur de croissance 1 analogue à l'insuline ». Il est connu sous le nom d'« analogue du tripeptide N-terminal du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline ». On ne connaît pas le mode d'action exact.

#### Les ingrédients de DAYBUE sont :

Ingrédient médicamenteux : trofinétide.

Ingrédients non médicamenteux : Rouge FD&C n° 40, maltitol, méthylparabène sodique, propylparabène sodique, eau purifiée, saveur de fraise et sucralose.

#### DAYBUE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution; 200 mg/ml de trofinétide.

#### N'utilisez pas DAYBUE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au trofinétide ou à l'un des autres ingrédients de DAYBUE.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser DAYBUE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez des problèmes rénaux;
- présentez un allongement de l'intervalle QT (rythme cardiaque irrégulier);
- prenez des laxatifs utilisés pour traiter la constipation; vous devrez cesser de les prendre avant de commencer votre traitement par DAYBUE.

### Autres mises en garde :

**Tests et examens :** Votre professionnel de la santé pourrait effectuer certains tests avant et pendant votre traitement par DAYBUE. Ces tests pourraient évaluer :

- les taux de potassium, de calcium, de magnésium et d'électrolytes dans votre sang;
- votre rythme cardiaque; et/ou
- votre poids.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec DAYBUE :**

- midazolam, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété, causant de la somnolence ou induisant le sommeil;
- lopéramide, un médicament utilisé pour traiter la diarrhée.

DAYBUE peut modifier la façon dont les autres médicaments agissent et causer des effets secondaires graves. Il est utile de connaître les médicaments que vous prenez. Conservez une liste de ces médicaments pour la montrer à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament.

**Comment utiliser DAYBUE :**

- Prenez DAYBUE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'indique.
- DAYBUE doit être pris deux fois par jour, le matin et le soir.
- Votre pharmacien devrait vous fournir une seringue orale ou un gobelet doseur pour mesurer la dose prescrite. **N'utilisez pas** de tasse à mesurer domestique.
- DAYBUE peut être pris par :
  - la bouche;
  - une sonde de gastrostomie (sonde G); ou
  - une sonde gastrojéjunale (sonde GJ) à l'aide d'un port gastrique (port G).
- DAYBUE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de DAYBUE, **ne prenez pas** une autre dose pour compenser la dose qui a été vomie. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Appelez votre professionnel de la santé si vos vomissements ne s'arrêtent pas.
- Si vous oubliez une dose de DAYBUE, sautez cette dose et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. **Ne prenez pas** 2 doses pour compenser la dose oubliée.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre état de santé, de votre poids et de votre âge. Il pourrait ajuster ou arrêter la dose au besoin.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DAYBUE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de DAYBUE, prenez la dose oubliée dès que possible. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. **Ne combinez pas et ne doublez pas** la dose.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation de DAYBUE :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DAYBUE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

DAYBUE peut causer des effets secondaires, notamment :

- fièvre
- irritabilité
- fatigue
- diminution de l'appétit

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

| Fréquence/effet secondaire/symptôme  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|--|---|-------------------|---|
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| <b>Très fréquent</b>   |   |                   |   |
| Diarrhée   |   | X                 |   |
| Vomissements   | X   |                   |   |
| Perte de poids   |   | X                 |   |
| <b>Fréquent</b>  |   |                   |   |
| <b>Aspiration</b> (ingestion ou inhalation d'une matière dans les poumons) : toux, étouffement, essoufflement, infection des poumons (c.-à-d. pneumonie d'aspiration), respiration sifflante, fièvre, ou douleur thoracique.   |   | X                 |   |
| <b>Prolongation de l'intervalle QT</b> (rythme cardiaque irrégulier) : étourdissements, douleur thoracique, essoufflement, évanouissement, ou palpitations.  |   | X                 |   |
| <b>Convulsions (crises épileptiques)</b> : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables.   |   | X                 |   |
| <b>Infection des voies urinaires</b> (infection de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, mictions fréquentes, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine à l'odeur forte, ou urine trouble. |   | 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 à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation :**

- Conserver DAYBUE au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **Ne pas** congeler. Le flacon doit être conservé en position verticale avec le capuchon bien fermé.
- Jeter toute solution buvable inutilisée 14 jours après avoir ouvert le flacon pour la première fois.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir plus sur DAYBUE :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant ([ca.acadia.com](http://ca.acadia.com)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-222-3421.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Acadia Pharmaceuticals Inc.  
San Diego, CA 92130.

Importé et distribué par :  
Innomar Strategies Inc.  
Oakville (Ontario)  
L6L 0C4.

Date d'approbation : 2025-09-04

DAYBUE est une marque déposée d'Acadia Pharmaceuticals Inc.  
©2025 Acadia Pharmaceuticals Inc. Tous droits réservés.