

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

Pr DAYBUE^{MC}

trofinétide

solution, 200 mg/ml, par voie orale ou sonde de gastrostomie

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 initiale :
11 octobre 2024

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

Numéro de contrôle de la présentation : 285051

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

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

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11

8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – Enfants	11
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	17
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
15	MICROBIOLOGIE.....	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 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, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication d'utilisation chez ces populations de patients (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

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 qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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 Dose recommandée et modification 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 Dose recommandée et modification 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 Dose recommandée et modification 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 âgées 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 m². 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 m².

La dose recommandée de DAYBUE pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m²) 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 m²) 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

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 SURDOSAGE

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

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

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 tests de laboratoire](#)).

Endocrinien/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 ESSAIS 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](#)).

Gastro-intestinal :

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 lopéramide antipropulsif, un substrat du CYP3A4 (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 tests 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 Femmes enceintes

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 humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

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 dans les essais 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 essais cliniques – Enfants](#) 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur 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 ESSAIS 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

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

^a 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 essais cliniques – Enfants

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 courants observés au cours des essais 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 courants observés au cours des essais cliniques – Enfants

Voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats de chimie clinique anormaux

Tableau 5 Changements importants dans les valeurs biochimiques

	DAYBUE (N = 93) n (%)	Placebo (N = 94) 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) n (%)	Placebo (N = 94) 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 mise en marché

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

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le trofinétide.

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, 2C9, 2C19 et 2D6 ne devrait être observée aux concentrations thérapeutiques. L'inhibition au fil du temps de CYP2B6 n'a pas été concluante selon les données *in vitro*.

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

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

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrat du CYP3A4	T	Le trofinétide est un inhibiteur de CYP3A4.	Il faut surveiller étroitement le patient lorsque DAYBUE est administré par voie orale en concomitance avec des substrats du CYP3A4, en particulier ceux pour lesquels un léger changement de la concentration plasmatique peut provoquer des toxicités graves.
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 toxicités graves.

T = théorique (selon une 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 administré 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-tests 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 ^a	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} (h)	ASC _T	CL	Vd
4 g deux fois par jour (N = 3)	162,5	1,71	1,10	886,6	4,23	71,3
6 g deux fois par jour (N = 33)	165,5	1,93	1,35	975,5	5,50	76,7
8 g deux fois par jour (N = 41)	158,8	1,98	1,36	937,1	7,42	78,3
10 g deux fois par jour (N = 21)	147,4	2,17	1,64	936,5	9,02	83,9
12 g deux fois par jour (N = 7)	144,1	2,00	1,32	845,6	11,7	85,3

^a Posologie recommandée : deux fois par jour, matin et soir, selon le poids de patiente

Absorption :

Le délai avant la concentration maximale du médicament (T_{max}) 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_T) du trofinétide et a réduit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) 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** : 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 m²) 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 m²) 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 m² 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 Dose recommandée et modification posologique](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

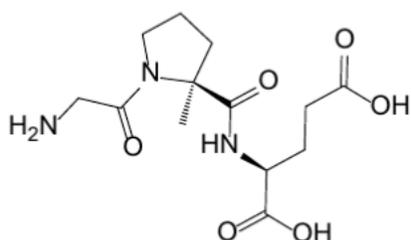
Nom propre/dénomination commune : Trofinétide

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

Formule moléculaire : C₁₃H₂₁N₃O₆ (conditions sèches)

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

Formule structurelle :



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 ESSAIS 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 essais cliniques sur le syndrome de Rett

N° de l'étude	Plan de l'étude	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](#)).

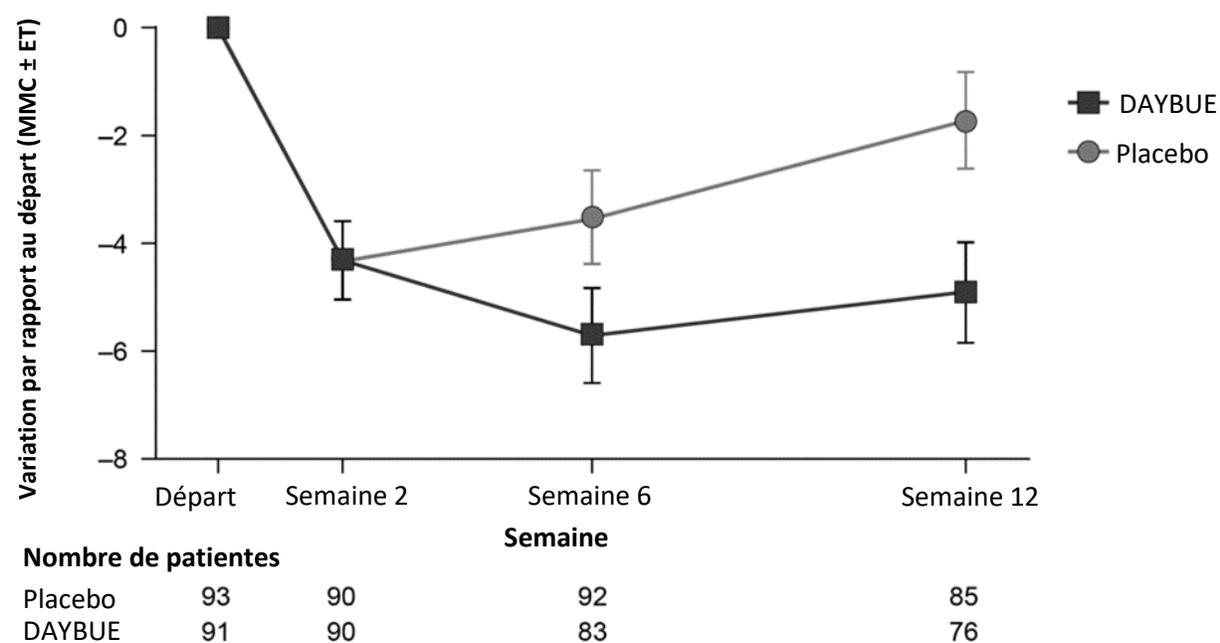
Tableau 10 Résultats de l'étude 1 sur le traitement du syndrome de Rett chez les patients adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant ≥ 9 kg

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)
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12		
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 %) ^a	-3,2 (-5,7 à -0,6)	--
Valeur de p	0,018	
Variation du score CGI-I		
Variation à la semaine 12		
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 %) ^a	-0,3 (-0,5 à -0,1)	--
Valeur de p	0,003	

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

^a Différence de la moyenne des MC d'après le modèle d'analyse mixte pour les mesures répétées

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 pharmaceutique.

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, mais 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.

Toxicologie 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 SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr DAYBUE^{MC}

Trofinétide en solution buvable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre DAYBUE 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DAYBUE.

Pour quoi DAYBUE est-il utilisé?

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 DAYBUE agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients dans DAYBUE?

Ingrédient médicinal : trofinétide.

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

DAYBUE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution, 200 mg/ml de trofinétide

Ne prenez pas DAYBUE si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DAYBUE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes rénaux;
- vous 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 à connaître :

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 les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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 prendre 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 un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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.

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

Voici certains des effets secondaires possibles 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			
Symptômes / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Diarrhée		X	
Vomissements	X		
Perte de poids		X	
COURANT			
Aspiration (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	
Prolongation de l'intervalle QT (rythme cardiaque irrégulier) : étourdissements, douleur thoracique, essoufflement, évanouissement, ou palpitations.		X	
Convulsions (crises épileptiques) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables.		X	
Infection des voies urinaires (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'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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 :

- 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 davantage au sujet de DAYBUE :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (ca.acadia.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-222-3421.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Acadia Pharmaceuticals Inc.
San Diego, CA 92130

DAYBUE est une marque de commerce d'Acadia Pharmaceuticals Inc.

©2024 Acadia Pharmaceuticals Inc. Tous droits réservés.

Dernière révision : 11 octobre 2024