

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}**RADICAVA^{MD}**

(Suspension orale d'edaravone)
105 mg/5mL

et

(edaravone pour injection)
Solution, 30 mg/100 mL (0,3 mg/mL) pour administration intraveineuse

Code ATC: N07XX14

Fabriqué par:
Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.,
a US subsidiary of Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
525 Washington Blvd., Suite 400,
Jersey City, NJ 07310

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

Date de révision - RADICAVA:
25 mars 2021

Date de révision:
08 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 261904

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	11/2022
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	11/2022
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2022
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	11/2022
4 Posologie et administration, 4.5 Dose oubliée	11/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières	11/2022
7 Mises en garde et précautions, Neurologique	11/2022

TABLE DES MATIÈRES

Récentes modifications importantes de l'étiquette	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
Enfants < 18 ans	4
Personnes âgées ≥ 65 ans	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	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 < 18 ans	9
7.1.4 Personnes âgées ≥ 65 ans	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché de RADICAVA (injection).....	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.....	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats de l'étude.....	20
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		24
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		28
INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION		33

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RADICAVA (injection) et RADICAVA (suspension orale) sont indiqués pour le traitement de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Enfants < 18 ans

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées ≥ 65 ans

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'édaravone 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 (voir 7 Mises en garde et précautions, [Réactions d'hypersensibilité](#)). 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

Passer de RADICAVA (injection) à RADICAVA (suspension orale)

Les patients traités avec 60 mg de RADICAVA (injection) peuvent passer à 105 mg (5 mL) de RADICAVA (suspension orale) en utilisant la même fréquence d'administration. Lors du passage à RADICAVA (suspension orale), les patients doivent suivre les recommandations posologiques de RADICAVA (suspension orale) en ce qui concerne la consommation de nourriture.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

RADICAVA (suspension orale)

La dose recommandée de RADICAVA (suspension orale) est de 105 mg (5 mL) par voie orale ou via une sonde d'alimentation [sonde nasogastrique (NG) ou sonde de gastrostomie endoscopique percutanée (GEP)] selon le calendrier suivant:

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

RADICAVA (suspension orale) doit être pris le matin, après avoir jeûné toute la nuit pendant au moins 8 heures, suivi d'un délai d'au moins 1 heure avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau.

Pour les patients qui sont incapables de jeûner pour la nuit, l'intervalle de jeûne requis peut être raccourci en fonction du type de repas (voir le Tableau 1 pour les conditions spécifiques de jeûne, et voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDCIAMENT, [Comment prendre RADICAVA \(suspension orale\)](#)).

Table 1: Administration de RADICAVA (suspension orale) selon le type de nourriture consommée

Type d'aliment/supplément calorique consommé	Temps de jeûne avant et après l'administration de RADICAVA (suspension orale) en fonction du type de repas
Riche en matières grasses (800-1000 calories, 50% matières grasses)	8 heures avant l'administration et 1 heure après l'administration
Faible en matières grasses (400-500 calories, 25% matières grasses)	4 heures avant l'administration et 1 heure après l'administration
Supplément calorique (250 calories, par ex. boisson protéinée)	2 heures avant l'administration et 1 heure après l'administration

RADICAVA (injection)

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

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ou d'insuffisance rénale légère à modérée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Populations particulières, [Insuffisance hépatique](#); [Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

RADICAVA (suspension orale)

Prendre RADICAVA (suspension orale) à l'aide de la seringue orale de 5 mL fournie au patient avec le produit. Agiter vigoureusement le flacon de RADICAVA (suspension orale) de haut en bas pendant au moins 30 secondes avant l'utilisation.

RADICAVA (suspension orale) peut être administré par voie orale ou par l'entremise d'une sonde d'alimentation. Des sondes d'alimentation en silicone ou en polychlorure de vinyle (PCV) peuvent être utilisées.

Administration via	Type de sonde (diamètre)	Volume de rinçage
Sonde nasogastrique	Silicone, PCV (12-16 Fr)	30 mL
Sonde de gastrostomie	Silicone, PCV (12-24 Fr)	30 mL

Avant et après l'administration avec une sonde d'alimentation, rincer cette dernière avec 30 mL (1 once) d'eau.

Pour les détails complets, référez-vous aux **Renseignements sur le médicament pour le patient**, **Comment prendre RADICAVA (suspension orale)** et aux **Instructions d'utilisation**.

RADICAVA (injection)

Préparation

RADICAVA (injection) est une solution stérile prête à l'emploi à administrer uniquement par perfusion intraveineuse.

Ne pas utiliser si l'indicateur d'oxygène est devenu bleu ou mauve avant l'ouverture de l'emballage (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)). Une fois le suremballage ouvert, utiliser dans les 24 heures (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

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

Administration

Administrer chaque dose de 60 mg de RADICAVA injectable en utilisant consécutivement deux sacs pour perfusion intraveineuse de 30 mg [100 mL par sac] sur une durée totale de 60 minutes (débit de perfusion d'environ 1 mg par minute [200 mL par heure]).

Interrompre rapidement la perfusion dès que tout signe ou symptôme évocateur d'une réaction d'hypersensibilité est observé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions d'hypersensibilité](#)).

Ne pas injecter d'autres médicaments dans le sac pour perfusion intraveineuse ni mélanger d'autres médicaments avec RADICAVA.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de RADICAVA (suspension orale), prenez la dose suivante dès que possible après l'oubli. Ne doublez pas la dose quotidienne.

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 - Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (dosage, teneur) / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension, 105 mg / 5 mL	Chlorhydrate de L-cystéine hydraté, acide phosphorique, alcool polyvinylique, émulsion de siméthicone, bisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, sorbitol, gomme de xanthane, eau purifiée
Intraveineuse	Solution stérile, 30 mg / 100 mL	Chlorhydrate de L-cystéine hydraté (10 mg), bisulfite de sodium (20 mg). Du chlorure de sodium est ajouté pour l'isotonicité, et de l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH à 4.

6.1 Caractéristiques physique

RADICAVA (suspension orale)

RADICAVA (suspension orale) est une suspension blanche à blanc cassé contenue dans un flacon en verre ambré multidose de 60 mL, à l'épreuve des enfants et qui est fourni en deux configurations:

Unité de vente	Configuration de l'emballage
Trousse de départ RADICAVA (suspension orale)	Boîte contenant deux (2) boîtes intérieures, contenant chacune un flacon de 35 mL (dose de 105 mg / 5 mL), deux (2) seringues de dosage orales et un adaptateur de bouteille.
Trousse de RADICAVA (suspension orale)	Boîte d'un (1) flacon de 50 mL (dose de 105 mg / 5mL), deux (2) seringues de dosage orales et un (1) adaptateur de bouteille.

RADICAVA (injection)

RADICAVA injectable est fourni pour perfusion intraveineuse dans un sac en polypropylène contenant 30 mg d'édaravone dans 100 mL de solution aqueuse isotonique stérile, enrobé dans un emballage secondaire en alcool de vinyle (PVAL). L'emballage secondaire contient aussi un absorbeur d'oxygène pour réduire l'oxydation au minimum et un indicateur d'oxygène.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Neurologique

Un déséquilibre des événements neurologiques indésirables, tels que des troubles de la marche, a été rapporté dans les essais cliniques contrôlés par placebo (voir [8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques](#)). Des effets neurologiques ont également été observés chez des chiens et des singes ayant reçu de l'édaravone (voir [16 TOXICOLOGIE NONCLINIQUE, Neurotoxicité](#)).

Sensibilité/Résistance

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (rougeur, papules ortiées et érythème polymorphe) et des cas d'anaphylaxie (urticaire, diminution de la pression artérielle et dyspnée) ont été signalées en association avec RADICAVA (injection) dans le cadre de rapports post-commercialisation spontanés. Sur la base de ces rapports post-commercialisation spontanés, il semble que RADICAVA (injection) puisse provoquer des réactions anaphylactiques.

Bien surveiller les patients pour détecter des réactions d'hypersensibilité. Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, arrêter l'administration de RADICAVA (injection) / RADICAVA (suspension orale), traiter selon la norme de soins et surveiller jusqu'à la disparition de la réaction (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réactions allergiques aux sulfites

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

Peau

Une incidence plus élevée d'effets indésirables cutanés a été identifiée chez les patients recevant RADICAVA (injection) par rapport aux patients sous placebo dans des essais cliniques contrôlés par placebo regroupés (26% RADICAVA ; 19% placebo), incluant l'eczéma (7% RADICAVA ; 2% placebo), dermatite de contact (6% RADICAVA ; 3% placebo), éruption cutanée (4% RADICAVA ; 2% placebo) et érythème (3% RADICAVA ; 2% placebo). Il y a également eu un cas d'éruption cutanée toxique avec RADICAVA (injection). Sur la base de ces rapports d'essais cliniques, il semble que RADICAVA (injection) puisse provoquer des réactions cutanées.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données appropriées sur le risque pour le développement associé à l'utilisation de RADICAVA (injection) / RADICAVA (suspension orale) chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, l'administration d'édaravone à des rates et à des lapines gravides a eu des effets néfastes sur le développement (augmentation de la mortalité, diminution de la croissance, retard du développement sexuel et altération du comportement) à des doses pertinentes sur le plan clinique. La plupart de ces effets ont été observés à des doses également associées à une toxicité maternelle (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Reproduction](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune donnée sur la présence d'édaravone dans le lait maternel humain, les effets sur l'enfant allaité ou l'effet du médicament sur la lactation. Cependant, l'édaravone et ses métabolites sont

excrétés dans le lait des rates en lactation. La prudence est de mise puisque l'édaravone peut être excrétée dans le lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard de la nécessité clinique pour la mère de recevoir RADICAVA (injection) / RADICAVA (suspension orale) et de tout effet indésirable potentiel de RADICAVA (injection) / RADICAVA (suspension orale) sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants < 18 ans

L'innocuité et l'efficacité de RADICAVA (injection) / RADICAVA (suspension orale) chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées ≥ 65 ans

Sur les 184 patients atteints de SLA ayant reçu RADICAVA (injection) dans 3 essais cliniques contrôlés par placebo, 53 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 2 patients âgés de 75 ans ou plus.

Sur les 185 patients atteints de SLA qui ont reçu RADICAVA (suspension orale) dans le cadre d'un essai clinique ouvert, un total de 65 patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 6 patients âgés de 75 ans et plus.

Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec RADICAVA dans les essais contrôlés par placebo regroupés étaient les contusions, les troubles de la marche et les céphalées.

L'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 2% (4/184) des patients sous RADICAVA (injection) contre 5% (10/184) des patients sous placebo dans des essais contrôlés par placebo regroupés. L'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 6% (11/185) des patients recevant RADICAVA (suspension orale) dans le cadre d'un essai d'innocuité en ouvert.

Dans l'ensemble, 4 patients (2%) sous RADICAVA (injection) et 2 patients (1%) sous placebo sont décédés au cours des essais contrôlés par placebo regroupés. Tous les décès dans les essais étaient dus à des troubles/défaillances respiratoires. Six (3%) patients sous RADICAVA (suspension orale) sont décédés au cours d'un essai d'innocuité en ouvert. La majorité des décès dans l'essai étaient dus à une insuffisance respiratoire, dont 3 patients sous RADICAVA (suspension orale).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

RADICAVA (injection)

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.

Le profil d'innocuité de RADICAVA (injection) a été comparé à un placebo dans trois essais cliniques:

- Deux études à double insu et à répartition aléatoire contrôlées par placebo chez des patients atteints de SLA de grade 1-2 (échelle de gravité japonaise). Dans ces 2 études, 171 patients ont reçu RADICAVA et 160 des 171 patients ont complété la période contrôlée par placebo (6 mois).
- Une étude à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo chez 25 patients atteints de SLA de grade 3. Treize patients ont reçu RADICAVA et 9 des 13 patients ont complété l'essai de 6 mois.

Dans les essais à double insu et à répartition aléatoire contrôlés par placebo, les patients ont reçu 60 mg de RADICAVA (injection) (n=184) ou un placebo (n=184) administrés en cycles de traitement pendant six mois, dont 169 patients recevant RADICAVA (injection) et 162 patients sous placebo ont complété les 6 mois de traitement. La population était composée de patients japonais avec un âge médian de 60 ans (intervalle de 29 à 75 ans) et 59% étaient de sexe masculin. La majorité (93%) de ces patients vivaient de façon autonome au moment de la sélection.

Le profil d'innocuité de RADICAVA (suspension orale) a été évalué dans une étude d'innocuité en ouvert chez des patients SLA (n=185). Sur les 185 patients ayant reçu RADICAVA (suspension orale), 160 patients ont complété les 6 mois (analyse intermédiaire). La population était composée de patients blancs (58%), japonais (35%), asiatiques - non japonais (2%) et noirs (2%). L'âge médian était de 61 ans (plage 22-75) et 64% des patients étaient des hommes.

Effets indésirables les plus courants observés au cours des essais cliniques

Tableau 3: Effets indésirables regroupés observés dans les essais contrôlés par placebo^a survenus chez 2% des patients traités par RADICAVA (injection) et à une fréquence supérieure de 2% à celle observée chez les patients recevant le placebo

Effets indésirables	RADICAVA (injection) (n = 184) n (%)	Placebo (n = 184) n (%)
Contusion	27 (15%)	16 (9%)
Perturbation de la démarche	23 (13%)	17 (9%)
Céphalées	18 (10%)	11 (6%)
Dermatite	14 (8%)	10 (5%)
Eczéma	12 (7%)	7 (4%)
Insuffisance respiratoire, trouble respiratoire, hypoxie	11 (6%)	7 (4%)
Glycosurie	7 (4%)	3 (2%)

Effets indésirables	RADICAVA (injection) (n = 184) n (%)	Placebo (n = 184) n (%)
Dermatophytose	7 (4%)	4 (2%)

^a Les études groupées contrôlées par placebo comprennent deux études supplémentaires [MCI186-16 (102 patients sous RADICAVA et 104 patients sous placebo) et MCI186-18 (13 patients sous RADICAVA et 12 patients sous placebo)], toutes utilisant le même schéma thérapeutique (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Tableau 4: Effets indésirables d'une étude d'innocuité en ouvert survenus chez ≥ 2% des patients traités par RADICAVA (suspension orale)

Effets indésirables	RADICAVA (suspension orale) (N=185) n (%)
Chute, contusion, entorse ligamentaire, abrasion cutanée, lacération cutanée	40 (22%)
Faiblesse musculaire	30 (16%)
Douleur musculo-squelettique	24 (13%)
Fatigue, asthénie	18 (10%)
Constipation	13 (7%)
Céphalée	11 (6%)
Dyspnée	10 (5%)
Insomnie	9 (5%)
Hypersécrétion salivaire	9 (5%)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (5%)
Douleur abdominale	8 (4%)
Dysphagie	8 (4%)
Dépression	7 (4%)
Vertiges	7 (4%)
Spasmes musculaires	7 (4%)
Toux	6 (3%)
Nausée	6 (3%)
Œdème périphérique	6 (3%)
Perte de poids	6 (3%)
Sclérose latérale amyotrophique	5 (3%)
Anxiété	5 (3%)
Arthralgie	5 (3%)
Trouble de l'équilibre	5 (3%)
COVID-19	5 (3%)
Diminution de l'appétit	5 (3%)
Hypertension	5 (3%)
Raideur musculo-squelettique	5 (3%)
Éruption cutanée	5 (3%)
Diarrhée	4 (2%)
Peau sèche	4 (2%)
Arrêt respiratoire	4 (2%)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Liste des effets indésirables moins fréquents rapportés chez $\leq 2\%$ des patients sous RADICAVA et survenus au moins 1% plus fréquemment que chez les patients sous placebo, dans les essais contrôlés par placebo regroupés.

- **Affections gastro-intestinales:** douleurs abdominales, douleurs à l'abdomen supérieur, gastrite
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** incapacité à marcher, douleur thoracique
- **Affections hépatobiliaires:** stéatose hépatique, trouble hépatique
- **Infections et infestations:** dermatophytose
- **Lésions, intoxications et complications d'interventions:** douleur liée à la procédure
- **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** douleurs au cou

Résultats de laboratoire anormaux

Dans un essai d'innocuité en ouvert, une élévation de la CK $> 3x$ LSN a été notée chez 16 (10%) patients sous RADICAVA en suspension orale.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché de RADICAVA (injection)

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation post-approbation de RADICAVA (injection). Comme ces effets sont signalés sur une base volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament de façon fiable.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La pharmacocinétique de l'édaravone ne devrait pas être significativement affectée par les inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP), des enzymes de conjugaison de l'UGT ou des principaux transporteurs. Il existe peu de risques d'interactions cliniquement significatives avec les médicaments éliminés par le CYP3A4 ou les transporteurs de médicaments BCRP ou OAT3 à la dose clinique recommandée d'édaravone (voir tableau 5).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés sur des études d'interactions médicamenteuses.

Tableau 5: Interactions médicament-médicament établies

Édaravone	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil (substrat du CYP3A4)	EC	L'administration orale simultanée d'édaravone n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la C _{max} et de l'ASC du sildénafil.	Aucun
Rosuvastatine (substrat du BCRP)	EC	L'administration orale simultanée d'édaravone n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la C _{max} et de l'ASC de la rosuvastatine.	Aucun
Furosémide (substrat du OAT3)	EC	L'administration orale simultanée d'édaravone n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la C _{max} et de l'ASC du furosémide.	Aucun
Légende: EC = essai clinique			

Les études *in vitro* ont démontré qu'à la dose clinique approuvée, l'édaravone et ses métabolites ne devraient pas inhiber significativement les enzymes CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A), les enzymes de conjugaison (UGT1A1, UGT2B7), ou les transporteurs (p-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K) chez l'être humain. On ne s'attend pas à ce que l'édaravone et ses métabolites induisent le CYP1A2 et le CYP2B6 à la dose clinique d'édaravone.

9.5 Interactions médicament-aliment

Afin de maximiser l'exposition, RADICAVA (suspension orale) doit être pris le matin après une nuit de jeûne d'au moins 8 heures et d'un délai d'au moins 1 heure après l'administration avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau. Pour les patients qui ne peuvent pas jeûner pendant la nuit, l'intervalle de jeûne requis peut être raccourci en fonction du type de repas.

Veuillez vous référer à **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique** et **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT** pour les détails posologiques pour l'administration orale.

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

À des niveaux d'exposition environ 5 fois supérieurs à la dose recommandée de RADICAVA (injection) et de RADICAVA (suspension orale), l'éदारavone n'a pas prolongé de façon cliniquement significative l'intervalle QT chez des sujets masculins japonais sains.

10.3 Pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique à dose unique de RADICAVA (injection) et de RADICAVA (suspension orale) a été réalisée chez des sujets adultes sains à jeun.

Le Tableau 6 fournit une description de cette étude, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques comparatifs pour l'administration orale et intraveineuse. RADICAVA (suspension orale) administré à la dose de 105 mg a démontré une ASC équivalente par rapport à RADICAVA (injection) à la dose de 60 mg i.v. pendant 60 minutes, et une C_{max} non inférieure à celle de RADICAVA (injection). RADICAVA (suspension orale) a démontré une pharmacocinétique similaire après l'administration via des sondes d'alimentation et l'administration orale.

Tableau 6: Description de l'étude et résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'éदारavone pour des doses uniques de 105 mg/mL de suspension orale et de 60 mg/60 min de formulation IV chez des sujets adultes sains

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
MCI186-J03	Étude à dose unique, randomisée, ouverte et croisée	Suspension orale: 105 mg IV: 60mg/60 min.	42	33,1 (20-45)	Hommes (66,7%) Femmes (33,3%)

Dose unique de traitement	Paramètres PK plasmatiques	C_{max} ng/mL	T_{max} ^[a] (h)	ASC_{0-t} ng*h/mL	$ASC_{0-\infty}$ ng*h/mL	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	F (%)
Orale (N=42)	Moyenne	1656	0.50	1743	1762	9.75	67.9 ^[b]	57.3
	CV%	44.3	0.25, 0.75	30.7	30.6	86.9	44.4	21.9
IV (N=42)	Moyenne	1253	1.00	1720	1736	8.82	35.9	-
	CV%	18.3	0.98, 1.02	18.9	19.1	94.4	20.9	-

[a] Médiane et plage

[b] CL/F

CV: Coefficient de variation

Absorption:

RADICAVA (suspension orale)

RADICAVA (suspension orale) est administré par voie orale ou via l'utilisation d'une sonde d'alimentation. L'édaravone est absorbé rapidement avec un pic de concentration médian survenant environ 0,5 heure (intervalle: 0,25 à 0,75 heures) après l'administration orale à jeun. La biodisponibilité absolue est d'environ 57% en raison d'un effet de premier passage lorsqu'on compare une dose de suspension orale de 105 mg et une dose de 60 mg d'édaravone en formulation intraveineuse.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de l'édaravone augmentent davantage que de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 30 à 300 mg. L'édaravone ne s'accumule pas dans le plasma avec une administration une fois par jour.

Effet de la nourriture sur l'absorption:

Suite à l'administration orale d'une version en développement de suspension orale d'édaravone à des sujets sains, la C_{max} a diminué de 83% et l' ASC_T a diminué de 61% avec un repas riche en matières grasses (800 à 1000 calories, 50% de matières grasses) par rapport aux conditions à jeun. Suite à l'administration orale d'édaravone 4 heures après un repas riche en matières grasses, la C_{max} et l' ASC_T ont diminué de 48% et 26%, respectivement. Suite à l'administration orale d'édaravone 2 heures après un repas faible en gras (400 à 500 calories, 25% de matières grasses), la C_{max} et l' ASC_T ont diminué de 46% et 20%, respectivement.

L'administration orale d'une suspension orale d'édaravone à des sujets sains 8 heures après un repas riche en matières grasses, 4 heures après un repas faible en matières grasses ou 2 heures après un supplément calorique (250 calories, par exemple une boisson protéinée) n'a pas eu d'impact significatif sur le taux (C_{max}) et l'étendue (ASC_T) de l'exposition à l'édaravone. L'administration d'une suspension orale d'édaravone 1 heure avant un repas riche en matières grasses et en calories a entraîné une diminution de 34 % et 16 % de la C_{max} et de l' ASC_T , respectivement; cependant, la diminution de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Afin de maximiser l'exposition, RADICAVA (suspension orale) doit être pris le matin après une nuit de jeûne d'au moins 8 heures avec un délai d'au moins 1 heure après l'administration avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau. Pour les patients incapables de jeûner pendant la nuit, l'intervalle de jeûne requis peut être raccourci selon le type de repas (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et les **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT** pour les détails posologiques).

RADICAVA (injection)

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

Distribution:

L'édaravone se lie aux protéines sériques humaines (92%), principalement à l'albumine, indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,1 à 50 micromoles/L. L'édaravone a un volume de distribution moyen de 63,1 L après administration intraveineuse, suggérant une distribution tissulaire importante. L'édaravone a un volume de distribution apparent de 164 L après administration orale.

Métabolisme:

L'édaravone est métabolisée en un sulfoconjugué et en un glucuroconjugué qui ne sont pas actifs sur le plan pharmacologique. La glucuroconjuguaison de l'édaravone fait intervenir de multiples isoformes d'uridine diphosphoglucuronosyltransférase (UGT) (UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 et UGT2B17). Dans le plasma humain, l'édaravone est principalement détectée sous la forme du sulfoconjugué, qui est présumé être formé par des sulfotransférases. RADICAVA (suspension orale) entraîne des expositions 1,3 et 1,7 fois plus élevées pour les métabolites sulfate et glucuronide, respectivement, par rapport à RADICAVA (injection) en raison du métabolisme de premier passage.

Élimination:

L'édaravone a été principalement excrétée dans l'urine sous la forme de son glucuroconjugué (60-80% de la dose en 48 heures). Environ 6 à 8% de la dose a été récupérée dans l'urine sous la forme du sulfoconjugué, et <1% de la dose a été récupérée dans l'urine sous la forme du médicament inchangé. Des études *in vitro* indiquent que le sulfoconjugué de l'édaravone est hydrolysé pour revenir à l'état d'édaravone, qui est ensuite convertie en glucuroconjugué dans le rein humain avant d'être excrétée dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'édaravone est d'environ 9 heures. Les demi-vies de ses métabolites sont de 3 à 6 heures. La clairance totale de l'édaravone est estimée à 35,9 L/h après administration intraveineuse, et la clairance totale apparente de l'édaravone est estimée à 67,9 L/h après administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

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

Personnes âgées: Aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'édaravone n'a été observé.

Sexe: Aucun effet lié au sexe sur la pharmacocinétique de l'édaravone n'a été observé.

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

Origine ethnique: Aucune différence significative associée à la race pour la C_{max} et l'ASC de l'édaravone entre les sujets japonais et les sujets de race blanche n'a été observée.

Insuffisance hépatique: Après une perfusion IV unique de 30 mg d'édaravone (la moitié de la dose recommandée de RADICAVA (injection)) sur 60 minutes, la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ moyennes étaient 1,20 et 1,17 fois plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), 1,24 et 1,25 fois plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et 1,20 et 1,19 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10 à 14) que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Ces changements d'exposition ne sont pas considérés comme étant cliniquement significatifs. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale: Après une perfusion IV unique de 30 mg d'édaravone (la moitié de la dose recommandée de RADICAVA (injection)) pendant 60 minutes, la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ moyennes de l'édaravone étaient 1,15 et 1,20 fois plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 à 89 ml/min/1,73m²) et 1,25 et 1,29 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73m²) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Ces changements d'exposition ne sont pas considérés comme cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les effets d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique de l'édaravone n'ont pas été étudiés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

RADICAVA (suspension orale)

Pharmacie

Conserver RADICAVA (suspension orale) au réfrigérateur entre 2°C et 8°C et protéger de la lumière. Ne pas congeler. Conserver debout.

Patient

Conserver RADICAVA (suspension orale) debout, à température ambiante entre 20°C et 25°C. Protéger de la lumière.

Jeter toute portion de RADICAVA (suspension orale) non utilisée dans les 15 jours suivant l'ouverture du flacon ou dans les 30 jours (si non ouvert) à compter de la date d'expédition sur l'étiquette de l'emballage, selon la première éventualité.

RADICAVA (suspension orale) est disponible dans les emballages décrits ci-dessous:

- Trousse de départ de RADICAVA (suspension orale) (cycle de traitement de 14 jours), comprenant 2 boîtes intérieures contenant chacune 1 bouteille de 735 mg/35mL (dose de 105 mg/5mL), deux seringues de dosage orales et un adaptateur de bouteille.
- Trousse de RADICAVA (suspension orale) (cycle de traitement de 10 jours) comprenant 1 flacon de 1050 mg/50mL (dose de 105 mg/5mL) avec deux seringues de dosage orales et un adaptateur de bouteille.

RADICAVA (injection)

Conservez entre 15°C et 30°C à l'abri de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. RADICAVA injectable est fourni sous la forme d'une solution stérile, limpide et incolore pour perfusion intraveineuse dosée à 30 mg/100 mL (0,3 mg/mL), en sacs unidoses de polypropylène individuellement enrobés dans un emballage secondaire de polyvinyle alcool (PVAL) (voir **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**). Ces sacs disponibles dans les emballages décrits ci-dessous.

02475472 Sac unidosé de 30 mg/100 mL (0,3 mg/mL)

02475472 Deux sacs par boîte

Incompatibilités

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

RADICAVA (suspension orale)

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

Jeter 15 jours après l'ouverture du flacon ou s'il n'est pas ouvert, jeter après 30 jours à compter de la date d'expédition indiquée sur l'étiquette de l'emballage de la pharmacie.

RADICAVA (injection)

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

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

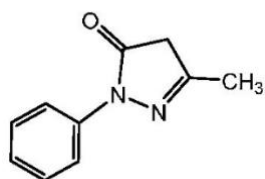
Substance pharmaceutique

Nom propre/commun: Édaravone

Nom chimique: édaravone

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

Formule de structure



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de RADICAVA (suspension orale) est basée sur l'étude de biodisponibilité comparative de RADICAVA (injection) et de RADICAVA (suspension orale) chez des sujets sains démontrant une exposition comparable avec les deux formulations (voir **10 MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **10.3 Pharmacocinétique**).

L'efficacité de RADICAVA (injection) a été établie dans une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo de RADICAVA (injection) par voie intraveineuse (voir **Tableau 7**).

Tableau 7: Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques de RADICAVA (injection) sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

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

14.2 Résultats de l'étude

- Étude MCI186-19

L'étude MCI186-19 a été menée chez des patients japonais atteints de SLA et qui vivaient de manière autonome et répondaient aux critères suivants lors de la sélection :

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

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

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

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

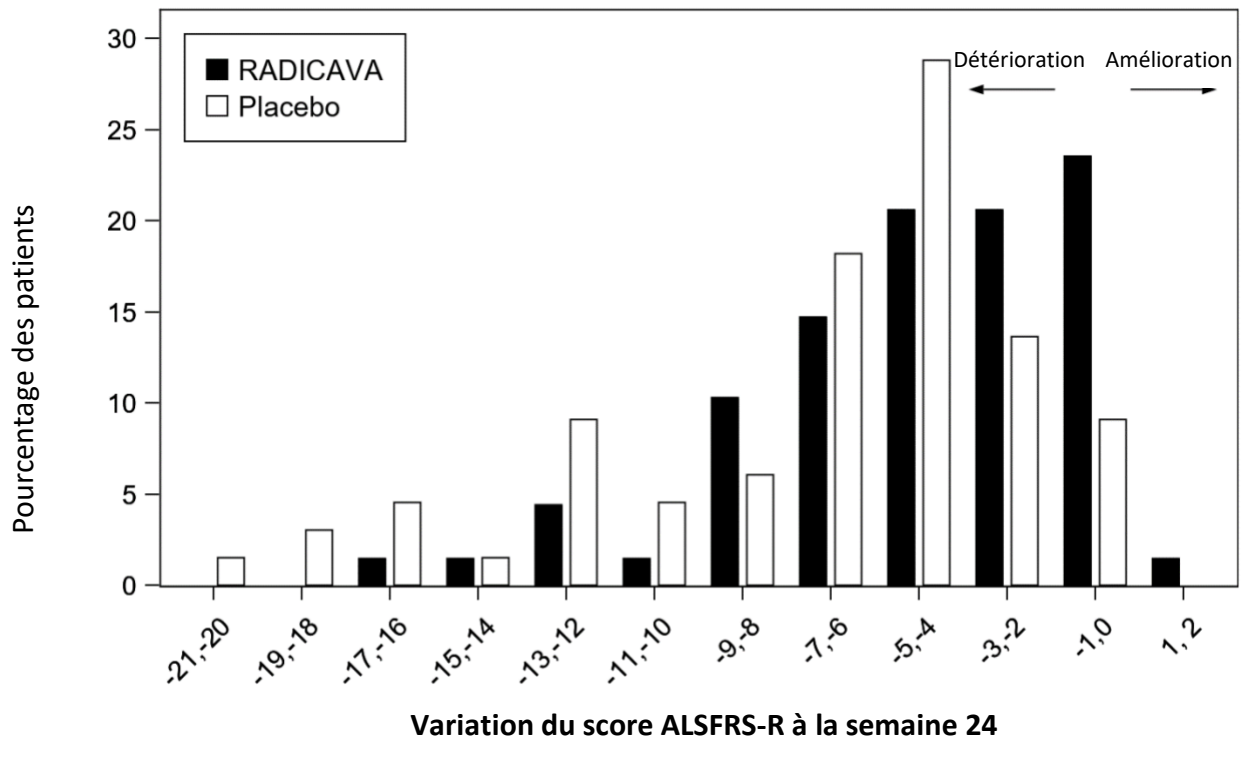
Le critère d'efficacité principal était la variation des scores totaux sur l'échelle ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 comparée entre les groupes de traitement. L'échelle ALSFRS-R consiste en 12 questions évaluant la motricité fine, la motricité globale, la fonction bulbaire et la fonction respiratoire chez les patients atteints de SLA (élocution, salivation, déglutition, écriture, découper sa

nourriture, habillage/hygiène, se retourner dans le lit, marcher, monter des escaliers, dyspnée, orthopnée et insuffisance respiratoire). Chaque élément est évalué sur une échelle de 0 à 4, un score plus élevé indiquant une meilleure capacité fonctionnelle. La diminution des scores ALSFRS-R par rapport au début de l'étude a été significativement moindre chez les patients traités par RADICAVA que chez ceux recevant le placebo (voir le **Tableau 8**). La distribution de la variation des scores ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 est présentée en pourcentage des patients à la **Figure 1**.

Tableau 8: Analyse de la variation des scores ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24

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

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



15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Neurotoxicité

Des modifications neurotoxiques après une perfusion IV continue de 24 heures (60-1 000 mg/kg/jour) chez des singes et des chiens pendant 14-28 jours et après l'administration orale d'édaravone (100-300 mg/kg/jour) chez des chiens pendant 39 semaines ont été caractérisée par une vacuolisation de la substance blanche dans la moelle épinière et une vacuolisation et une atrophie des fibres nerveuses dans le nerf sciatique. Les résultats microscopiques étaient accompagnés d'anomalies de la marche, d'une perte du réflexe rotulien et d'une incapacité à se lever. L'exposition plasmatique à l'édaravone (ASC) à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la neurotoxicité (30 mg/kg/jour par voie orale) était environ 2 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose humaine recommandée (DHR) de RADICAVA (suspension orale) (105 mg/jour).

Génotoxicité

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

Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité de 26 semaines chez des souris mâles et femelles CB6F1-Tg rasH2, l'édaravone n'a montré aucun signe de potentiel cancérigène après l'administration orale quotidienne répétée allant jusqu'à 350 mg/kg/jour.

Chez les rats, l'édaravone n'a montré aucun signe de potentiel cancérigène après une administration orale quotidienne répétée allant jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant 104 semaines chez le mâle et allant jusqu'à 250 mg/kg/jour pendant 92 semaines chez la femelle.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Altération de la fertilité

L'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 20 ou 200 mg/kg) avant et pendant l'accouplement à des mâles et à des femelles, avec poursuite de l'administration chez les femelles jusqu'au jour 7 de la gestation, n'a eu aucun effet sur la fertilité; cependant, une perturbation du cycle œstral et du comportement copulatoire a été observée à la plus haute dose testée. Aucun effet sur la fonction reproductrice n'a été observé aux doses plus faibles, représentant jusqu'à deux à trois fois la DRH de 60mg de RADICAVA (injection) ou de 105 mg de RADICAVA (suspension orale), sur la base de la surface corporelle (mg/m²).

Reproduction

Chez les rats, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 30 ou 300 mg/kg/jour) pendant toute la période d'organogenèse a entraîné une diminution du poids des fœtus à toutes les doses. Chez les rates gravides ayant mis bas naturellement, le poids de la progéniture était réduit à la plus haute dose testée. Une toxicité maternelle a aussi été observée à la plus haute dose testée. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice de la progéniture. La dose sans effet toxique pour le développement embryofœtal n'a pas été identifiée; la dose faible est inférieure à la DRH de 60mg de RADICAVA (injection) ou de 105 mg de RADICAVA (suspension orale), sur la base de la surface corporelle (mg/m²).

Chez les lapines, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 20 ou 100 mg/kg/jour) pendant toute la période de l'organogenèse a entraîné une mortalité embryofœtale à la plus haute dose testée, qui était associée à une toxicité maternelle. La dose sans effet toxique sur le développement embryofœtal la plus élevée est d'environ 4 à 6 fois la DRH de 60mg de RADICAVA (injection) ou de 105 mg de RADICAVA (suspension orale), sur la base de la surface corporelle (mg/m²).

L'effet sur la progéniture de l'édaravone (0, 3, 20, or 200 mg/kg/jour) administrée à des rates par injection intraveineuse du jour de gestation 17 à la lactation a été étudié dans deux études. Dans la première étude, une mortalité de la progéniture a été observée à la dose élevée et une activité accrue a été observée aux doses intermédiaires et élevées. Dans la deuxième étude, il y a eu une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité de la progéniture, et un retard du développement physique (ouverture vaginale) à la plus haute dose testée. La fonction reproductrice de la progéniture n'a été affectée dans aucune des deux études. Une toxicité maternelle a été manifesté dans les deux études, sauf à la plus faible dose testée. La dose sans effet toxique sur le développement (3 mg/kg/jour) est inférieure à la DRH de 60mg de RADICAVA (injection) ou de 105 mg de RADICAVA (suspension orale), sur la base de la surface corporelle (mg/m²).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

RADICAVA® (ra di ká vah)

(édaravone)

Pour perfusion intraveineuse

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

Pourquoi RADICAVA (injection) est-il utilisé?

- RADICAVA (INJECTION) est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Comment RADICAVA (injection) agit-il?

On ignore la façon exacte dont RADICAVA (injection) agit chez les personnes atteintes de SLA. Ce médicament ralentit la perte des fonctions physiques comme la parole, la déglutition, l'écriture, le découpage de la nourriture et d'autres fonctions.

Quels sont les ingrédients de RADICAVA?

Ingrédient médicamenteux: édaravone

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

RADICAVA (injection) est offert sous la forme posologique suivante:

Solution stérile, 30 mg/100 mL.

Ne prenez pas RADICAVA (injection) si:

- Vous êtes allergique à l'édaravone ou à tout ingrédient de RADICAVA (injection), y compris les sulfites. Voir **Quels sont les ingrédients de RADICAVA (injection)?** pour une liste complète des ingrédients de RADICAVA (injection).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RADICAVA (injection), afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

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

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RADICAVA (injection) :

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Comment prendre RADICAVA (injection):

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

Dose habituelle:

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

- La dose habituelle de RADICAVA (injection) est:
 - Un cycle d'administration quotidienne initial de 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration;
 - Des cycles de traitement de suivi pendant lesquels vous recevrez RADICAVA (injection) 10 jours sur 14, suivis d'une période de 14 jours sans prise de médicament.

Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RADICAVA, 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:

S/O.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez RADICAVA (injection). Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants de RADICAVA (injection) comprennent des ecchymoses (contusions), des problèmes de marche (trouble de la démarche) et des maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité (allergiques) :			X

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage:

- RADICAVA (injection) sera conservé entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de la lumière.

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est 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 [www.radicava.ca], ou en téléphonant 1-888-212-2253.

Le présent dépliant a été rédigé par Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
RADICAVA® est une marque déposée de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.
© Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Dernière révision <NOV-08-2022>

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

RADICAVA® (ra di ká vah)

(Suspension orale d'édaravone)

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

Pourquoi RADICAVA (suspension orale) est-il utilisé?

RADICAVA (suspension orale) est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

On ne sait pas si RADICAVA (suspension orale) est sécuritaire et efficace chez les enfants.

Comment RADICAVA (suspension orale) agit-il?

On ignore la façon exacte dont RADICAVA (suspension orale) agit chez les personnes atteintes de SLA. Ce médicament ralentit la perte des fonctions physiques comme la parole, la déglutition, l'écriture, le découpage de la nourriture et d'autres fonctions.

Quels sont les ingrédients de RADICAVA (suspension orale)?

Ingrédient médicamenteux: édaravone

Ingrédients non médicinaux: chlorhydrate de L-cystéine hydratée, acide phosphorique, alcool polyvinylique, émulsion de siméthicone, bisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, sorbitol, eau, gomme de xanthane

RADICAVA (suspension orale) est offert sous la forme posologique suivante:

Suspension orale de 105 mg/5 mL

Ne prenez pas RADICAVA (suspension orale) si:

- Vous êtes allergique à l'édaravone ou à tout ingrédient de RADICAVA (suspension orale), y compris les sulfites. Voir **Quels sont les ingrédients de RADICAVA (suspension orale)?** pour une liste complète des ingrédients de RADICAVA (suspension orale)

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

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

- souffrez d'asthme.
- êtes allergique à d'autres médicaments ou aux sulfites.

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si RADICAVA (suspension orale) sera nocif pour votre enfant à naître.
- allaitez ou prévoyez le faire. On ne sait pas si RADICAVA (suspension orale) passera dans votre lait maternel. Votre professionnel de la santé et vous déciderez si vous recevrez RADICAVA (suspension orale) ou si vous allaitez.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RADICAVA (suspensions orale):

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Comment prendre RADICAVA (suspension orale):

- Avant d'utiliser RADICAVA (suspension orale), lisez attentivement les « Instructions pour l'utilisation » sur la façon de le prendre à la fin des Renseignements sur le médicament pour le patient pour RADICAVA (suspension orale).
- Prenez RADICAVA (suspension orale)
 - Tel que prescrit par votre professionnel de la santé
 - par voie orale ou via l'utilisation d'une sonde d'alimentation
 - le matin à jeun après ne pas avoir mangé pendant la nuit, c'est-à-dire pour une période d'au moins 8 heures.
 - Si vous êtes incapables de jeûner la nuit pendant 8 heures avant votre dose du matin, vous pouvez réduire le temps de jeûne à:
 - 4 heures si vous mangez un repas faible en matières grasses (400 à 500 calories, 25 % de matières grasses)
 - ou
 - 2 heures si vous prenez un supplément calorique (250 calories, par exemple les boissons protéinées).
 - Attendez au moins 1 heure après la prise de RADICAVA (suspension orale) avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau.

Dose habituelle:

Adultes: Prendre 105 mg (5 mL) par voie orale ou via une sonde d'alimentation selon le calendrier suivant:

Pour le premier cycle de traitement de 14 jours avec la trousse de départ, prenez RADICAVA (suspension orale) pendant 14 jours suivi d'une période de 14 jours sans prise de médicament.

Pour les cycles après le premier cycle de traitement, prenez RADICAVA (suspension orale) quotidiennement pendant 10 jours sur des périodes de 14 jours, suivis de périodes de 14 jours sans prise de médicament.

Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RADICAVA (suspension orale), 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 RADICAVA (suspension orale), prenez-la le plus tôt possible si c'est le même jour.

Ne prenez jamais deux doses de RADICAVA (suspension orale) le même jour pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RADICAVA (suspension orale)?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez RADICAVA (suspension orale). Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de RADICAVA (suspension orale) sont la fatigue, des étourdissements et des maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec 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	
RARE			
Réactions d'hypersensibilité (allergiques): <ul style="list-style-type: none"> • Urticaire • Problèmes respiratoires • Démangeaisons • Enflure des lèvres, de la langue, du visage • Étourdissements • Respiration sifflante • Évanouissement 			X
Réactions allergiques aux sulfites: <ul style="list-style-type: none"> • Crise d'asthme (chez les personnes asthmatiques) • Tout symptôme listé ci-dessus 			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou qui s'aggrave au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé 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 courriel, ou par télécopieur; ou
- 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:

Pharmacie: Conserver RADICAVA (suspension orale) au réfrigérateur entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Conserver debout.

Patients:

- Conserver debout à température ambiante, entre 20 et 25°C. Gardez à l'abri de la lumière
- Jetez 15 jours après l'ouverture du flacon ou, s'il n'est pas ouvert, jetez après 30 jours à compter de la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de l'emballage de la pharmacie.

Voir les informations d'entreposage détaillées dans **Instructions pour l'utilisation** de RADICAVA (suspension orale) à la fin des Renseignements sur le médicament pour le patient.

Gardez RADICAVA (suspension orale) et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de RADICAVA (suspension orale):

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est 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 [www.radicava.ca], ou en téléphonant 1-888-212-2253.

Le présent dépliant a été rédigé par Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

RADICAVA^{MD} est une marque déposée de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

© Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Dernière révision <NOV-08-2022>

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION

RADICAVA^{MD} (ra di ka vah).

Suspension orale

Lisez ces « Instructions pour l'utilisation » avant de prendre RADICAVA (suspension orale) pour la première fois et à chaque renouvellement de prescription. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les discussions avec votre professionnel de la santé à propos de votre état de santé ou de votre traitement.

Informations importantes sur la mesure de RADICAVA (suspension orale): Mesurez toujours votre dose prescrite de RADICAVA (suspension orale) en utilisant la seringue orale fournie. Posez toutes les questions que vous avez sur la façon de mesurer votre dose prescrite au professionnel de la santé qui vous a fourni le médicament. **Si vous oubliez une dose de RADICAVA (suspension orale), prenez-la aussitôt que possible dans la même journée. Ne prenez jamais deux doses de RADICAVA (suspension orale) durant la même journée pour compenser une dose oubliée. Ne prenez pas de dose de RADICAVA (suspension orale) du jour 15 au jour 28.**

Comment préparer RADICAVA (suspension orale): Gardez ces « Instructions pour l'utilisation » à portée de main lors de la préparation de la dose.

- Si votre professionnel de la santé a prescrit la trousse de départ, vous recevrez 2 bouteilles de RADICAVA (suspension orale). Chaque bouteille contient 35 mL de RADICAVA (suspension orale), soit un total de 70 mL à utiliser durant votre premier cycle de traitement de 14 jours. **N'ouvrez la seconde bouteille que lorsque vous avez terminé la première bouteille.**
- Si la trousse de départ ne vous a pas été prescrite, vous recevrez pour chaque cycle de traitement 1 bouteille de RADICAVA (suspension orale) contenant un total de 50 mL de RADICAVA (suspension orale) à utiliser pendant 10 jours sur des périodes de 14 jours.
- Utilisez uniquement l'adaptateur pour la bouteille et les deux seringues orales réutilisables de 5 mL fournis avec la bouteille.

Comment conserver RADICAVA (suspension orale):

- Conservez la bouteille debout à température ambiante entre 20 et 25°C. Protégez de la lumière.
- Jetez 15 jours après l'ouverture de la bouteille ou, si elle n'est pas ouverte, 30 jours après la date d'expédition indiquée sur l'étiquette de la pharmacie apposée sur la boîte.
- **Ouverture de la bouteille**
 - Lorsque vous ouvrez la bouteille de RADICAVA (suspension orale) pour la première fois, inscrivez la date d'ouverture de la bouteille sur son étiquette.
 - Après l'ouverture de la bouteille de RADICAVA (suspension orale), utilisez dans les 15 jours.

- Une fois qu'une bouteille de RADICAVA (suspension orale) a été ouverte et utilisée, une croûte blanche peut se former sur le col ou sur les parois de la bouteille. Ceci est normal et vous pouvez continuer à utiliser le médicament tel que prescrit.
- **Garder la bouteille bien fermée entre chaque utilisation. Protégez de la lumière.**
- **Jetez tout RADICAVA (suspension orale) qui n'a pas été utilisé dans les 15 jours suivant l'ouverture de la bouteille ou si elle n'a pas été ouverte dans les 30 jours suivant la date d'expédition inscrite sur l'étiquette de la pharmacie, selon la première échéance.** Demandez à votre professionnel de la santé comment jeter correctement les portions inutilisées de RADICAVA (suspension orale).
- **Gardez RADICAVA (suspension orale) et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Chaque boîte de RADICAVA (suspension orale) contient:

- 1 bouteille de RADICAVA (suspension orale)
- 1 adaptateur de bouteille
- 2 seringues orale réutilisables (5 mL)

Utilisez une nouvelle seringue orale de 5 mL et un nouvel adaptateur de bouteille lorsque vous utilisez une nouvelle bouteille de RADICAVA (suspension orale) (voir Figure A).

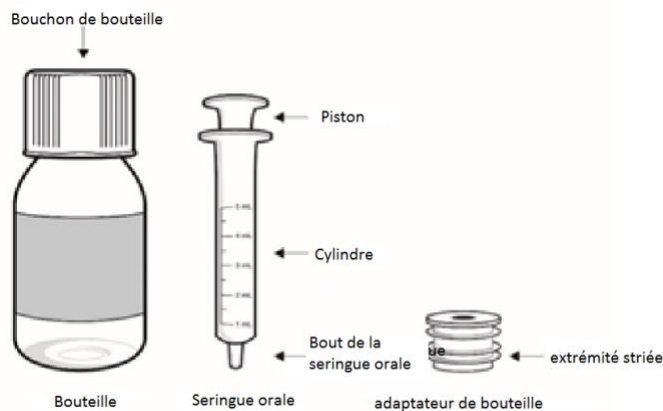


Figure A

Informations importantes:

- Conservez ces instructions pour une utilisation ultérieure.
- Ne partagez pas RADICAVA (suspension orale) avec quelqu'un d'autre.
- Contactez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils médicaux à propos des effets secondaires. Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné à Santé Canada (voir la section Déclaration des effets secondaires dans les Renseignements pour le patient sur le médicament de RADICAVA (suspension orale)).

- Les personnes qui ont de la difficulté à utiliser leurs mains peuvent avoir besoin d'aide pour prélever et administrer la dose correcte de RADICAVA (suspension orale).

Comment prendre RADICAVA (suspension orale):

Prenez RADICAVA (suspension orale) tel que prescrit par votre professionnel de la santé.

Informations posologiques: RADICAVA (suspension orale) a 2 schémas posologiques différents :

- Pour le premier cycle de traitement de 14 jours avec la trousse de départ, prenez RADICAVA (suspension orale) tous les jours pendant 14 jours, suivis de 14 jours sans médicament.
- Pour les cycles suivant le premier cycle de traitement, prenez RADICAVA (suspension orale) chaque jour pendant 10 jours sur 14, suivis de 14 jours sans médicament

Comment RADICAVA (suspension orale) sera fourni:

- Si votre professionnel de la santé vous prescrit la trousse de départ, vous recevrez deux (2) bouteilles de RADICAVA (suspension orale). Chaque bouteille contient 35 mL de RADICAVA (suspension orale) pour un total de 70 mL donnant au total 14 doses. Il pourrait rester du produit dans chaque bouteille après la dose du jour 7 et du jour 14 du premier cycle de traitement. Disposez de tout médicament restant.
- Si votre professionnel de la santé vous prescrit des cycles de traitement après le premier cycle avec la trousse de départ, pour chaque cycle de traitement, vous recevrez une (1) bouteille de RADICAVA (suspension orale) contenant au total 50 mL de RADICAVA (suspension orale) pour un total de 10 doses. Il pourrait rester du produit dans la bouteille après la 10 doses. Disposez de tout médicament restant.

Informations sur le jeûne:

- Prenez RADICAVA (suspension orale) à jeun le matin après avoir **jeûné** pendant la nuit durant au moins 8 heures. Si vous êtes incapable de ne pas manger pendant 8 heures avant votre dose du matin, vous pouvez diminuer le temps de jeun à :
 - 4 heures si vous mangez un repas faible en gras (400 à 500 calories, 25 % de matières grasses)
 - ou
 - 2 heures si vous prenez un supplément calorique (250 calories, par ex. une boisson protéinée).

Vous devez attendre au moins 1 heure après avoir pris RADICAVA (suspension orale) avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau.

Étape 1 – Avant chaque utilisation de RADICAVA (suspension orale): Avant d'ouvrir la bouteille, retournez-la (inversez-la) et secouez-la vigoureusement de haut en bas pendant au moins **30 secondes** (voir figure B). Regardez le médicament liquide pour vous assurer qu'il est bien mélangé. Si vous voyez

des petites particules au fond de la bouteille, retournez-la et agitez-la de haut en bas pendant **30 secondes** supplémentaires ou jusqu'à ce que vous ne voyiez plus les particules au fond de la bouteille (voir la Figure B). Si le médicament liquide a une apparence uniforme, vous pouvez passer à l'étape 2.

Secouez de haut en bas pendant au moins 30 secondes



Figure B

Étape 2: Ouvrez la bouteille **en appuyant fermement** sur le bouchon et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (vers la gauche). Placez la bouteille ouverte debout sur une surface plane. **Ne jetez pas** le bouchon de la bouteille, vous devrez le remettre en place après avoir pris chaque dose.

Pour la première utilisation d'une bouteille seulement. Cette opération ne doit être effectuée qu'une seule fois pour chaque bouteille. Insérez l'extrémité striée de l'adaptateur de bouteille dans la bouteille en l'enfonçant fermement aussi loin que possible (voir Figure C). **Ne retirez pas** l'adaptateur de bouteille.

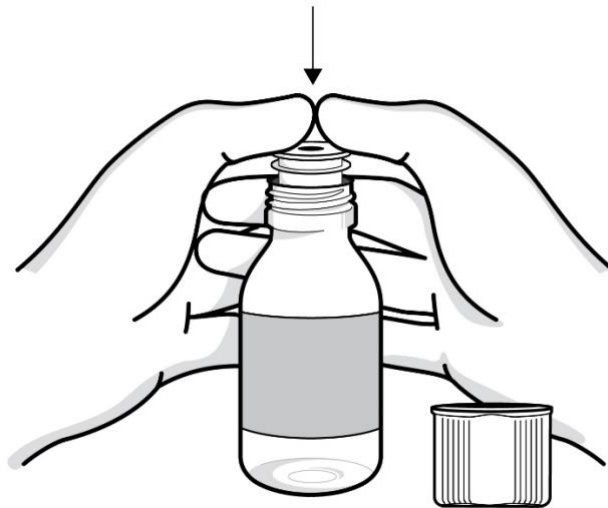


Figure C

Étape 3: Retirez la seringue orale de l’emballage plastique et assurez-vous que le piston est inséré jusqu’au fond du cylindre. Poussez le piston de la seringue orale vers le fond pour éliminer l’excès d’air (voir Figure D). Insérez la seringue orale dans l’ouverture de l’adaptateur de bouteille jusqu’à ce qu’elle soit bien en place (voir Figure E). Retournez la bouteille et tirez lentement sur le piston pour retirer une petite quantité de liquide (voir Figure F).

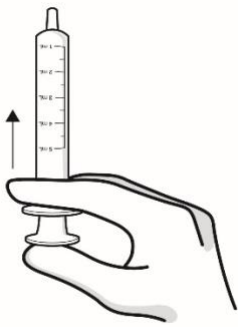


Figure D

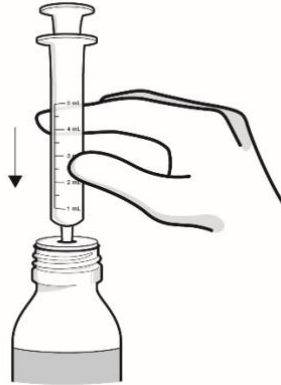


Figure E



Figure F

Étape 4: Gardez la bouteille à l’envers et tirez le piston jusqu’à ce qu’il atteigne la dernière ligne (5 mL) (voir Figure G). Tout en gardant le piston dans la même position, retournez la bouteille en position debout et posez-la soigneusement sur une surface plane. Retirez la seringue orale en la tournant ou en la tirant doucement du flacon (voir la Figure H). Re-vérifiez la quantité de médicament avant de passer à l’étape suivante (voir Figure I).

Remarque: **Ne retirez pas** la seringue orale lorsque le flacon est à l’envers (le médicament pourrait couler par l’adaptateur).

Remarque: Si la dose est incorrecte, insérez fermement l’embout de la seringue orale dans l’adaptateur de la bouteille. Poussez le piston au fond pour remettre le médicament dans la bouteille. Retournez la bouteille à l’envers. Répétez l’étape 4.

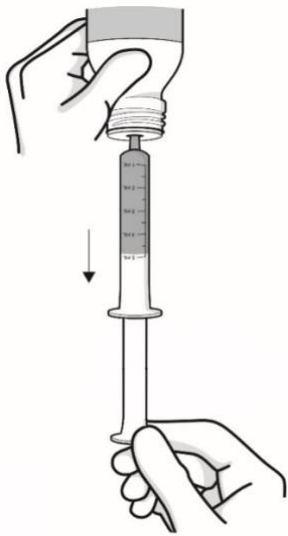


Figure G

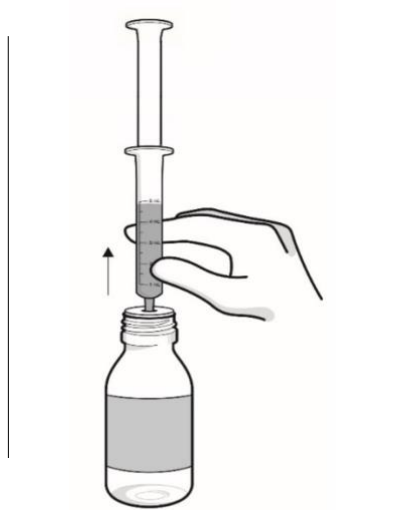


Figure H

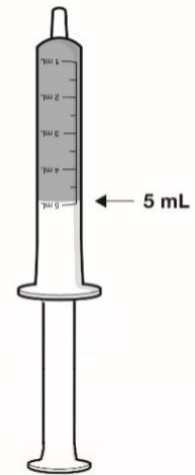


Figure I

Étape 5: Placez le bout de la seringue orale dans la bouche et visez l'intérieur de la joue. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que la seringue orale soit vide. Avalez tout le médicament (voir Figure J). Si nécessaire, vous pouvez utiliser jusqu'à 8 onces ou 1 tasse d'eau pour vous aider à avaler le médicament.

Remarque: Il est normal qu'une petite quantité de médicament reste dans l'embout de la seringue après la prise du médicament.



Figure J

Étape 6: Laissez l'adaptateur de bouteille sur la bouteille. Placez le bouchon sur la bouteille et tournez le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite). Gardez la bouteille bien fermée entre chaque utilisation (voir Figure K).



Figure K

Étape 7: Retirez le piston du cylindre de la seringue orale en séparant le piston et le cylindre l'un de l'autre. Rincez la seringue orale (piston et cylindre) avec de l'eau uniquement. Laissez-la sécher à l'air libre.



Figure L

Étape 8: Lorsque la seringue orale (piston et cylindre) est sèche, remettez le piston dans le cylindre de la seringue orale. Ne jetez pas la seringue orale. Conservez-la dans un endroit propre et sec.

Vous devez effectuer les étapes 1 à 4 de la partie « Comment prendre RADICAVA (suspension orale) » avant de commencer l'étape 9 de la partie « Comment prendre une dose de suspension orale RADICAVA (suspension orale) par une sonde d'alimentation ».

Comment prendre une dose de suspension orale RADICAVA (suspension orale) par une sonde d'alimentation:

Étape 9. À l'aide d'une seringue à bout arrondi, rincez la sonde d'alimentation avec 30 mL (1 once) d'eau (voir la Figure M).

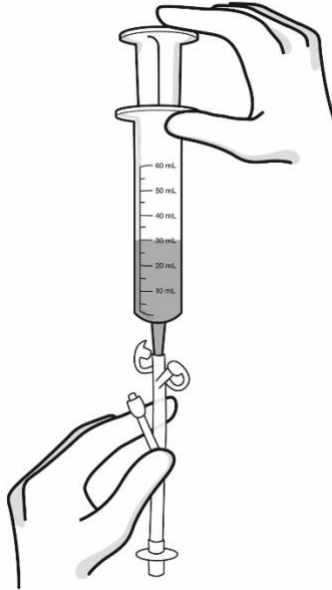


Figure M

Étape 10. Placez la seringue orale fournie (contenant 5 mL de RADICAVA OSR) dans la sonde d'alimentation. Poussez lentement le piston jusqu'à ce que la seringue orale soit vide (voir Figure N).

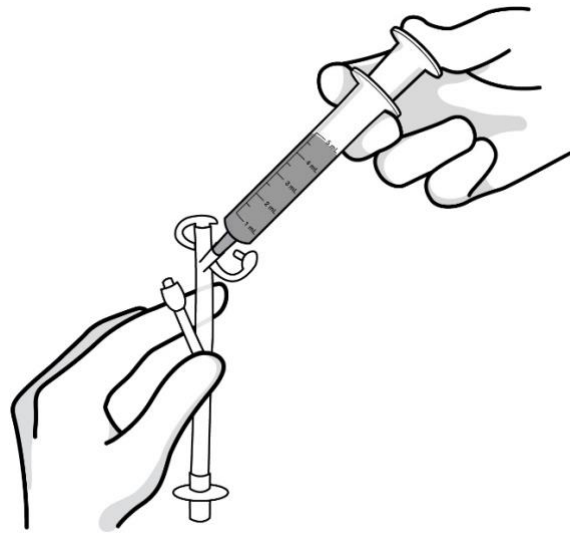


Figure N

Étape 11. À l'aide d'une seringue à bout arrondi, rincez la sonde d'alimentation avec 30 mL (1 once) d'eau après la prise de la dose de RADICAVA (suspension orale) (voir Figure O).

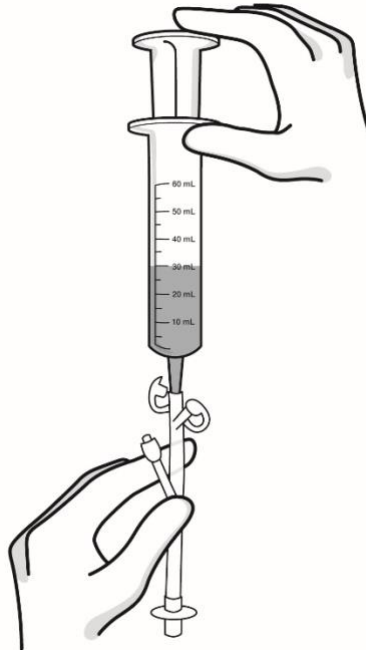


Figure O

Étape 12. Laissez l'adaptateur sur la bouteille. Placez le bouchon sur la bouteille et tournez le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) pour fermer la bouteille. Gardez-la bien fermée entre chaque utilisation (voir Figure P).



Figure P

Étape 13. Retirez le piston du cylindre de la seringue orale en séparant le piston et le cylindre l'un de l'autre. Rincez la seringue orale (piston et cylindre) avec de l'eau uniquement (voir Figure Q). Laissez-la sécher à l'air libre.



Figure Q

Étape 14. Lorsque la seringue orale (piston et cylindre) est sèche, remettez le piston dans le cylindre de la seringue orale. **Ne jetez pas la seringue orale.** Conservez-la dans un endroit propre et sec.

Manufactured by / Fabriqué par:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Imported by / Importé par:
Innomar Strategies, Inc.
3470 Superior Court
Oakville, Ontario L6L 0C4

Pour de plus amples informations, visitez le to www.radicava.ca ou appelez au 1-888-212-2253.

RADICAVA® est une marque déposée de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

© 2022 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Tous droits réservés.

Dernière révision <08-NOV-2022>