

**Composition***Principe actif*

Edaravone.

*Excipients*

Hydrogénosulfite de sodium (E 222) 20 mg/100 ml, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide phosphorique et eau pour préparations injectables.

Teneur totale en sodium 340,8 mg/100 ml.

**Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité***Solution pour perfusion*

1 poche pour perfusion de 100 ml contient 30 mg d'edaravone; 1 ml de solution pour perfusion contient 0,3 mg d'edaravone.

**Indications/Possibilités d'emploi**

RADICAVA est utilisé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

**Posologie/Mode d'emploi***Remarques générales:*

L'instauration et la surveillance du traitement par RADICAVA doivent avoir lieu dans des centres spécialisés par des médecins expérimentés dans le traitement de patients souffrant de SLA.

Le traitement par RADICAVA ne doit être instauré qu'en présence d'une SLA dont le diagnostic est cliniquement assuré, cliniquement vraisemblable ou «vraisemblable et appuyé par les analyses de laboratoire/l'EMG».

L'efficacité de RADICAVA n'a jusqu'à présent été démontrée que lors d'une instauration du traitement dans une phase initiale de la maladie (les patients peuvent soit encore travailler, soit n'ont au moins pas besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne). S'il existe des signes d'efficacité de RADICAVA lors d'une instauration du traitement par RADICAVA chez des patients à un stade avancé de la maladie, les données à ce sujet sont cependant très limitées dans l'ensemble.

On ne dispose pas de suffisamment de données en faveur d'une poursuite d'un traitement par RADICAVA chez des patients présentant un trouble marqué de la fonction respiratoire (% de référence approximatif de CVF  $\leq 50\%$ ) ou chez des patients présentant une altération fonctionnelle marquée. Par conséquent, l'arrêt de RADICAVA doit être envisagé en cas de dégradation marquée de l'état général et/ou des capacités fonctionnelles et/ou des symptômes pulmonaires.

*Posologie*

RADICAVA est destiné uniquement à une administration en perfusion intraveineuse.

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

- Un premier cycle de 14 jours de traitement avec administration quotidienne, suivi d'une période de 14 jours sans administration
- Ensuite des cycles de traitement de 10 jours répartis sur une période de 14 jours, suivis d'une période de 14 jours sans administration

*Administration*

La dose de 60 mg de solution pour perfusion RADICAVA est administrée en utilisant consécutivement deux poches pour perfusion intraveineuse de 30 mg/100 ml sur une durée totale de 60 minutes (le débit de perfusion est d'environ 1 mg par minute [3,33 ml par minute]).

La perfusion doit être immédiatement interrompue au premier signe ou symptôme d'une réaction d'hypersensibilité (voir *Mises en garde et précautions*).

*Patients présentant des troubles de la fonction hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

*Patients présentant des troubles de la fonction rénale*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Les effets d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique de RADICAVA n'ont pas été étudiés; il est cependant peu probable que l'exposition à l'édaravone ait des effets notables chez les patients présentant un DFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ne requérant pas de traitement par suppléance rénale. La pharmacocinétique de RADICAVA n'a pas été étudiée chez les patients sous traitement par suppléance rénale, et l'utilisation de RADICAVA au sein de cette population de patients n'est pas recommandée.

#### *Patients âgés*

Sur les 184 patients atteints de SLA qui ont reçu RADICAVA dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées contre placebo, 53 patients au total avaient plus de 65 ans, dont 2 qui avaient plus de 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la sécurité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Néanmoins, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être exclue.

#### *Enfants et adolescents*

La sécurité et l'efficacité de RADICAVA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

### **Contre-indications**

RADICAVA est contre-indiqué chez les patients présentant dans leurs antécédents une hypersensibilité à l'édaravone ou à l'un de ses composants. Des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques ont été observées (voir *Mises en garde et précautions*).

### **Mises en garde et précautions**

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité (rougeur, papules et érythème polymorphe) et des cas d'anaphylaxie (urticairienne, diminution de la pression artérielle et dyspnée) ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance spontanés après la mise sur le marché de l'édaravone.

Les patients doivent être observés avec attention afin d'identifier toute réaction d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par RADICAVA, d'instaurer un traitement standard et de surveiller le patient jusqu'à disparition de la complication (voir *Contre-indications*).

#### *Réactions allergiques aux sulfites*

RADICAVA contient de l'hydrogénosulfite de sodium, un sulfite pouvant causer, chez les personnes sensibles, des réactions allergiques, notamment des réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes sévères, des symptômes d'anaphylaxie et des épisodes asthmatiques menaçant le pronostic vital ou moins sévères. 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.

#### *Sodium*

Radicava contient 340,8 mg de sodium pour 100 ml, soit 17% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS.

La dose quotidienne maximale de ce médicament correspond à 34% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS.

RADICAVA est considéré comme riche en sodium. Il convient d'en tenir compte, notamment chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

### **Interactions**

Il est peu probable que la pharmacocinétique de l'édaravone soit significativement affectée par les inhibiteurs des enzymes CYP, des UGT ou des principaux transporteurs.

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

### **Grossesse, allaitement**

#### *Grossesse*

Seules des données insuffisantes sont disponibles sur le risque associé à l'utilisation de RADICAVA pour le développement chez les femmes enceintes.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études chez l'animal. Toutefois, des effets néfastes sur le développement (augmentation de la mortalité, diminution de la croissance, retard du développement sexuel et altération du comportement) ont été observés (voir *Données précliniques*).

Sauf en cas de nécessité absolue, RADICAVA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, chez les mères qui allaitent ou chez les patientes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception sûre.

#### *Allaitement*

Il n'existe aucune donnée clinique sur la concentration d'édaravone ou de ses métabolites dans le lait maternel. L'édaravone et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates (voir *Données précliniques*).

L'intérêt de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant doivent être évalués au regard de la nécessité clinique pour la mère de recevoir RADICAVA. Les effets indésirables potentiels de RADICAVA sur l'enfant représentent un risque potentiel pour l'enfant.

#### *Fertilité*

Il n'existe pas de données cliniques sur un effet potentiel de RADICAVA sur la fertilité. Dans les études expérimentales menées chez l'animal, une diminution de la fertilité a été observée chez la ratte (interruption du cycle œstral et du comportement d'accouplement), mais pas chez les mâles (voir *Données précliniques*).

#### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

L'édaravone n'a aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

#### **Effets indésirables**

La fréquence des réactions indésirables au médicament déterminée lors d'études cliniques contrôlées contre placebo chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique est indiquée au moyen des catégories standard suivantes:

Très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents, ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), occasionnels ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

Les réactions indésirables les plus fréquentes survenues chez les patients traités par RADICAVA étaient la contusion (15%), les troubles de la marche (13%) et les céphalées (10%).

#### *Infections et infestations:*

*Fréquents:* infection à Tinea.

#### *Affections du système nerveux:*

*Fréquents:* céphalée.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:*

*Fréquents:* insuffisance respiratoire, affections des voies respiratoires, hypoxie.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:*

*Fréquents:* eczéma, dermatite.

#### *Affections du rein et des voies urinaires:*

*Fréquents:* glycosurie.

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:*

*Très fréquents:* troubles de la marche (13%).

#### *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:*

*Très fréquents:* contusion (15%).

Les fréquences indiquées pour l'infection à Tinea, les céphalées, l'insuffisance respiratoire/les affections des voies respiratoires, l'hypoxie, l'eczéma, la dermatite sont basées respectivement sur un groupe de termes privilégiés similaires.

#### *Effets indésirables après commercialisation*

Des réactions d'hypersensibilité (rougeur, papules et érythème polymorphe) et des cas d'anaphylaxie (urticairienne, diminution de la pression artérielle et dyspnée) ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance spontanés après la mise sur le marché de l'édaravone.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet

un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Surdosage**

Aucune information concernant le surdosage n'est disponible. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est recommandé.

## **Propriétés/Effets**

Code ATC

N07XX14 édaravone

*Mécanisme d'action*

RADICAVA est un capteur de radicaux libres avec effet neuroprotecteur potentiel.

*Pharmacodynamique*

Le mécanisme par lequel RADICAVA exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints de SLA est inconnu.

*Efficacité clinique sur l'intervalle QT/QTc*

L'effet de doses thérapeutiques et suprathérapeutiques d'edaravone sur l'intervalle QT/QTc a été examiné dans le cadre d'une étude croisée à trois bras, randomisée, en simple aveugle et contrôlée contre placebo.

27 sujets masculins sains à jeun ont reçu pour cela pendant 60 minutes une perfusion intraveineuse unique de 60 mg (dose thérapeutique) ou de 300 mg (dose suprathérapeutique) ou une solution saline à 0,9% (p/v) (placebo).

Le critère principal était le lien entre la variation de l'intervalle QT corrigé selon Fridericia (QTcF) par rapport à la situation initiale ( $\Delta$ QTcF), corrigée de la valeur comparative relevée sous placebo (variation de QTcF ajustée par placebo par rapport à la valeur initiale [ $\Delta\Delta$ QTcF]), et la concentration d'edaravone.

Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de variation cliniquement significative de l'intervalle QTcF après l'administration de l'edaravone et en a conclu que l'edaravone n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QTcF à une dose s'élevant à cinq fois la dose thérapeutique recommandée.

*Efficacité clinique*

L'efficacité de RADICAVA dans le traitement de la SLA a été établie dans une étude de six mois randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, menée chez des patients japonais atteints de SLA qui vivaient de façon autonome et répondaient aux critères suivants au moment de la sélection:

Capacité fonctionnelle permettant d'être encore autonome dans la plupart des activités de la vie quotidienne (définie par un score d'au moins deux points pour chaque élément de l'échelle d'évaluation de la capacité fonctionnelle dans la SLA [ALSFRS-R])

Fonction respiratoire normale (définie en tant que pourcentage de capacité vitale forcée prédite (CVF)  $\geq 80\%$ )

SLA certaine ou probable selon les critères d'El Escorial révisés

Durée de la maladie de  $\leq 2$  ans

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

L'edaravone a été administrée en perfusion intraveineuse de 60 mg sur une période de 60 minutes selon le schéma suivant:

Un premier cycle de 14 jours de traitement avec administration quotidienne, suivi d'une période de 14 jours sans administration (cycle 1)

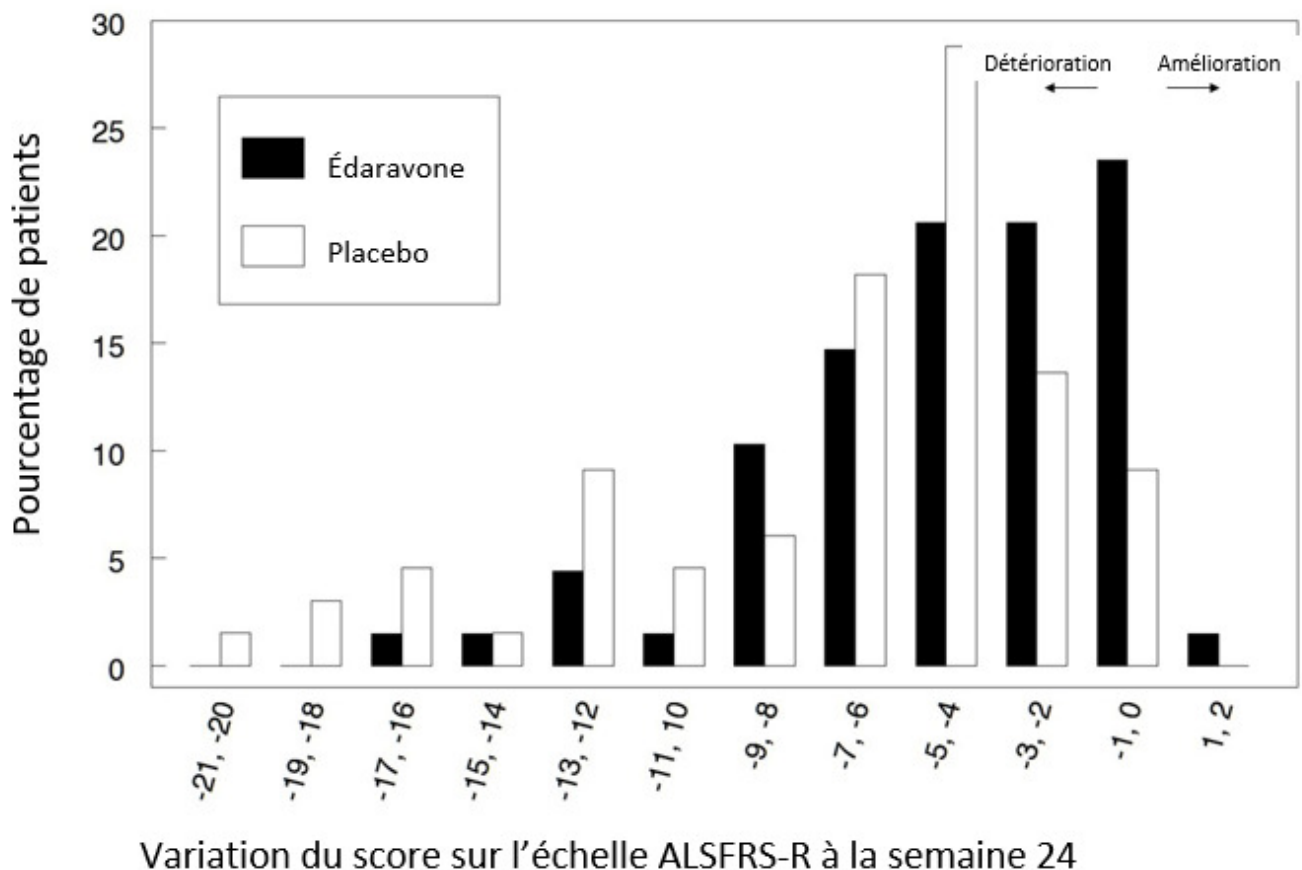
Des cycles de traitement subséquents de 10 jours répartis sur une période de 14 jours, suivis d'une période de 14 jours sans administration (cycles 2-6)

Le critère d'efficacité principal était la variation des scores totaux sur l'échelle d'évaluation ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 comparée entre les groupes de traitement. La diminution du score total sur l'échelle ALSFRS-R par rapport au début de l'étude a été significativement inférieure chez les patients traités par RADICAVA par rapport à ceux recevant le placebo (voir *tableau 1*). La distribution de la variation des scores sur l'échelle ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24 est présentée en lien avec le pourcentage respectif de patients à la figure 1.

Tableau 1: Analyse de la variation des scores à l'échelle ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24

Traitement	Évolution par rapport à la valeur initiale Moyenne des moindres carrés ± ET (IC à 95%)	Différences entre les traitements (RADICAVA – placebo [IC à 95%])	Valeur p
RADICAVA 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 sur l'échelle ALSFRS-R entre le début de l'étude et la semaine 24



#### Capacité vitale forcée (CVF)

Les variations du pourcentage de CVF entre la situation initiale et la semaine 24 s'élevaient à -15,6% sous RADICAVA et -20,4% sous placebo (des pourcentages en baisse indiquent une détérioration de la CVF).

#### Échelle d'évaluation de la qualité de vie (ALSAQ-40)

RADICAVA a entraîné une réduction significative de la dégradation de la qualité de vie mesurée à l'aide de l'échelle ALSAQ-40. Le nombre de points entre la situation initiale et la semaine 24 a évolué de 17,3 points sous RADICAVA et de 26,0 points sous placebo (un nombre de points en augmentation indique une dégradation de la qualité de vie).

#### Échelle modifiée de Norris (total)

RADICAVA a entraîné une réduction significative de la dégradation des fonctions mesurées au moyen de l'échelle modifiée de Norris entre la situation initiale et la semaine 24, avec une variation de -15,9 points sous RADICAVA et de 20,8 points sous placebo (un nombre de points en baisse indique une dégradation fonctionnelle).

#### Force de préhension et de pincement

Aucun effet n'a été observé sur la force de préhension et de pincement pour RADICAVA.

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

RADICAVA est administré en perfusion IV. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de l'édaravone était atteinte à la fin de la perfusion (60 mg d'édaravone sur 60 min.) Une tendance à une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'aire sous la courbe (ASC) et de la  $C_{max}$  de l'édaravone a été observée. L'édaravone ne s'accumule pas dans le plasma lors d'une administration de doses multiples.

### *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.

### *Métabolisme*

L'édaravone est métabolisée en un sulfoconjugué et en un glucuronoconjugué qui ne sont pas actifs sur le plan pharmacologique. Plusieurs isoformes d'uridine diphosphoglucuronosyltransférase (UGT) (UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 et UGT2B17) participent à la glucuronoconjugaison de l'édaravone dans le foie et les reins. Dans le plasma humain, l'édaravone est principalement détectée sous la forme du sulfoconjugué, que l'on présume formé à partir de sulfotransférases.

### *Élimination*

La demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'édaravone est d'environ 4,5 à 6 heures. Dans des études menées chez des volontaires en bonne santé d'origine japonaise et caucasienne, l'édaravone a été principalement excrétée dans l'urine sous la forme de son glucuronoconjugué (70-90% de la dose). Environ 5 à 10% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous la forme du sulfoconjugué, et seulement 1% maximum de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. 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 glucuronoconjugué dans le rein humain puis excrétée par voie urinaire.

### *Cinétique pour certains groupes de patients*

#### *Troubles de la fonction hépatique*

La pharmacocinétique de l'édaravone a été examinée dans le cadre d'une étude menée auprès de 22 sujets présentant des troubles légers à modérés de la fonction hépatique et dans le cadre d'une étude menée auprès de 12 sujets présentant des troubles sévères de la fonction hépatique.

Dans ces deux études, seul un effet léger à non cliniquement significatif a été observé sur l'exposition systémique à l'édaravone et ses sulfoconjugués présents sous forme de métabolites, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Les moyennes géométriques des moindres carrés (moyenne des LS) de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) du temps zéro à l'infini avec extrapolation de la phase terminale ( $AUC_{0-\infty}$ ) après l'administration d'édaravone inchangée étaient supérieures de 1,20 et 1,07 fois chez les sujets avec trouble léger de la fonction hépatique, de 1,24 et 1,14 fois chez les sujets avec trouble modéré de la fonction hépatique et de 1,20 et 1,19 fois chez les sujets avec trouble sévère de la fonction hépatique à celles des sujets présentant une fonction hépatique normale.

Les moyennes géométriques des LS de la  $C_{max}$  et de l' $AUC_{0-\infty}$  de sulfoconjugués inactifs étaient supérieures de 1,16 et 1,26 fois chez les sujets avec trouble léger de la fonction hépatique, de 0,96 et 1,31 fois chez les sujets avec trouble modéré de la fonction hépatique et de 0,99 et 1,58 fois chez les sujets avec trouble sévère de la fonction hépatique à celles des sujets présentant une fonction hépatique normale.

L'effet d'un trouble de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique de l'édaravone est considéré si faible qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir *Posologie/Mode d'emploi – Patients présentant des troubles de la fonction hépatique*).

#### *Troubles de la fonction rénale*

La pharmacocinétique de l'édaravone a été étudiée chez des sujets présentant un trouble léger à modéré de la fonction rénale.

Seul un effet léger à non cliniquement significatif a été observé sur l'exposition systémique à l'édaravone et ses sulfoconjugués présents sous forme de métabolites après une perfusion intraveineuse unique de 30 mg chez des sujets présentant un DFGe de 30-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Lors d'un trouble plus sévère de la fonction rénale, la moyenne  $t_{1/2}$  de l'édaravone inchangée montrait une tendance à la prolongation.

Après une perfusion intraveineuse unique de 30 mg d'édaravone pendant 60 minutes chez des sujets présentant un trouble léger de la fonction rénale, un trouble modéré de la fonction rénale et une fonction

rénale normale, la  $C_{max}$  moyenne et l' $AUC_{0-\infty}$  de l'édaravone inchangée étaient respectivement supérieures du facteur 1,15 et 1,20 chez les sujets avec un trouble léger de la fonction rénale (DFGe 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale, et du facteur 1,25 et 1,29 chez les sujets avec un trouble modéré de la fonction rénale (DFGe 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale.

La  $C_{max}$  moyenne et l' $AUC_{0-\infty}$  de l'édaravone du sulfoconjugué étaient respectivement supérieures du facteur 1,41 et 1,50 chez les sujets avec un trouble léger de la fonction rénale par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale, et du facteur 1,41 et 1,97 chez les sujets avec un trouble modéré de la fonction rénale par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'augmentation de l'exposition au sulfoconjugué a été considérée comme faible et non cliniquement significative.

Il a été admis qu'un trouble léger à moyen de la fonction rénale n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'édaravone (voir *Posologie/Utilisation chez certains groupes de patients – Patients présentant un trouble de la fonction rénale*).

#### *Patients âgés*

Aucun effet lié à l'âge sur la pharmacocinétique de l'édaravone n'a été démontré (voir *Posologie/Utilisation chez certains groupes de patients*).

#### *Patients de sexe masculin et féminin*

Aucun effet du sexe sur la pharmacocinétique de l'édaravone n'a été démontré.

#### *Appartenance ethnique*

Aucune différence significative associée à l'appartenance ethnique n'a été démontrée pour la  $C_{max}$  et l'ASC de l'édaravone entre les sujets d'origine japonaise et les sujets d'origine caucasienne.

### **Données précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### *Toxicité en cas d'administration répétée*

Des études sur la toxicité en cas d'administration répétée (schéma thérapeutique comparable avec celui de l'utilisation clinique) chez le rat et le chien sur une durée de 26 semaines maximum ont mis en évidence le SNC (sédation, hypoactivités) et le système hématopoïétique (anémie régénérative) comme organes cibles. Les résultats étaient transitoires ou réversibles après une période de régénération. L'exposition à l'édaravone chez les animaux des études de toxicité était de manière générale plus élevée par rapport à celle observée chez les patients qui ont reçu RADICAVA à la posologie/utilisation recommandée.

Les marges de sécurité étaient multipliées par environ 3,6 pour l'ASC<sub>24h</sub> et par 39 pour la  $C_0$  chez le rat ainsi que par 83 pour l'ASC<sub>24h</sub> et par 331 pour la  $C_0$  chez le chien.

Une neurotoxicité a été observée uniquement après une perfusion i.v. continue sur 24 heures chez le chien et le singe, mais pas chez le rat. Aucun résultat neurotoxicologique n'a été observé chez le chien, qui présente une plus haute sensibilité à l'édaravone que le singe, lors d'une administration intermittente d'édaravone (injection en bolus et perfusion i.v. en continu sur 2 heures) comparable au mode d'administration chez l'homme (60 mg/60 min par voie i.v.). Dans l'étude de 28 jours menée sur des chiens à qui l'édaravone a été administrée par perfusion i.v. continue sur 24 heures – et donc un mode d'administration qui se distingue de l'utilisation clinique prévue pour la SLA – la marge de sécurité était multipliée par 15 pour l'ASC<sub>24h</sub> et par 0,7 pour la  $C_{ss}$ .

#### *Toxicité sur la reproduction*

##### *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 jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation n'a pas eu d'effet sur la fertilité. Une interruption du cycle œstral et du comportement d'accouplement a cependant été observée aux plus hautes doses testées. Aux doses plus faibles ( $\leq 20$  mg/kg/jour 120 mg/m<sup>2</sup>), équivalant à jusqu'à 3 fois la dose de 60 mg recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle (37 mg/m<sup>2</sup>), aucun effet sur la fonction reproductive n'a été observé.

##### *Toxicité sur le développement*

Dans les études chez l'animal, l'administration de l'édaravone à des rattes et lapines gravides à des doses cliniquement pertinentes a entraîné une toxicité pour la reproduction. La plupart de ces effets sont apparus à des doses qui étaient également associées à une toxicité maternelle.

Aucune analyse toxicocinétique n'a été réalisée dans les études sur la reproduction, la marge de sécurité a donc été déterminée sur la base de la surface corporelle.

Chez la ratte, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 30 ou 300 mg/kg/jour) pendant la période d'organogenèse a entraîné une diminution du poids des fœtus à toutes les doses. Le poids de la progéniture, née de manière naturelle, était réduit à la plus haute dose testée administrée à la mère. Une toxicité maternelle a aussi été observée à la dose moyenne et à la plus haute dose testée. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice de la progéniture n'a été démontré. La dose sans effet toxique pour le développement embryofœtal n'a pas été identifiée. La dose faible (3 mg/kg/jour≈18 mg/m<sup>2</sup>) est 0,5 fois inférieure à la dose de 60 mg recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle (37 mg/m<sup>2</sup>).

Chez la lapine, l'administration intraveineuse d'édaravone (0, 3, 20 ou 100 mg/kg/jour) pendant 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 la plus élevée sans effet toxique sur le développement embryofœtal est d'environ six fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

L'effet de l'édaravone sur la progéniture (0, 3, 20, ou 200 mg/kg/jour) administrée à des rates par injection intraveineuse du 17<sup>e</sup> jour de gestation à la lactation a été étudié dans deux études. Dans la première étude, une mortalité de la progéniture a été observée à la dose la plus élevée et une activité accrue a été observée à la dose intermédiaire et à la dose la plus élevée. Dans la deuxième étude, il y a eu une augmentation de la mortinatalité, 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. Dans les deux études, une toxicité maternelle a été observée à toutes les doses testées, sauf à la plus faible. La dose sans effet toxique sur le développement (3 mg/kg/jour≈18 mg/m<sup>2</sup>) est 0,5 fois inférieure à la dose recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle (37 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Lactation*

L'édaravone et ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes.

### **Remarques particulières**

#### *Incompatibilités*

Aucun autre médicament ne doit être injecté dans la poche pour perfusion ou mélangé à RADICAVA.

La solution pour perfusion RADICAVA ne doit pas être administrée par l'intermédiaire de la même ligne intraveineuse que les préparations de nutrition parentérale et/ou avec des perfusions d'acides aminés.

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

#### *Remarques particulières concernant le stockage*

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Ne pas congeler.

Conserver hors de portée des enfants.

Conserver le produit dans son suremballage pour le protéger de toute dégradation oxydative jusqu'à son utilisation. Chaque poche est emballée dans un emballage secondaire. L'emballage secondaire contient un sachet absorbeur d'oxygène et un sachet indicateur d'oxygène. Lorsque la concentration en oxygène est correcte, la couleur de l'indicateur d'oxygène est rose. L'indicateur d'oxygène passe au bleu ou au violet lorsque l'oxygène a dépassé les valeurs autorisées.

#### *Remarques concernant la manipulation*

Vérifier que la solution est claire et le récipient intact avant de procéder à l'administration.

### **Numéro d'autorisation**

66492 (Swissmedic)

### **Présentation**

Poche pour perfusion 30 mg/100 ml (0,3 mg/ml) 2 poches par carton [B]

### **Titulaire de l'autorisation**

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Düsseldorf, succursale de Zurich, 8001 Zurich

### **Mise à jour de l'information**

Août 2022