

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ONSTRYV**[®]

(comprimés de safinamide)

Comprimés, 50 mg et 100 mg de safinamide (sous forme de mésylate de safinamide), voie orale

Agent antiparkinsonien

Valeo Pharma Inc.
16667, boul. Hymus
Kirkland (Québec)
H9H 4R9

Date de l'approbation initiale :
9 janvier 2019

Date de révision :
16 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 242236

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1^{er} décembre 2020 : Mises à jour de la section 7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %).

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
3.1 Considérations posologiques	6
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
3.3 Administration	6
3.4 Dose oubliée	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
6.1 Populations particulières	11
6.1.1 Femmes aptes à procréer	11
6.1.2 Femmes enceintes	11
6.1.3 Femmes qui allaitent	11
6.1.4 Enfants	12
6.1.5 Personnes âgées	12
7 EFFETS INDÉSIRABLES	12
7.1 Aperçu des effets indésirables	12
7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13
7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)	15
7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	17
7.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	17
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
8.1 Aperçu	18
8.2 Interactions médicament-médicament	18
8.3 Interactions médicament-aliment	24
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	24
8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire	24
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24

9.1	Mode d'action	24
9.2	Pharmacodynamie	24
9.3	Pharmacocinétique	25
10	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
11	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
13	ESSAIS CLINIQUES.....	29
13.1	Méthodes et données démographiques.....	29
13.2	Résultats	30
14	MICROBIOLOGIE.....	33
14.1	Études de biodisponibilité comparatives.....	33
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ONSTRYV (comprimés de safinamide) est indiqué comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

L'efficacité d'ONSTRYV en monothérapie pour le traitement de la maladie de Parkinson n'a pas été établie.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONSTRYV n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 75 ans) : Il existe peu de données sur l'emploi du safinamide chez les patients de plus de 75 ans (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

ONSTRYV (comprimés de safinamide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir* FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Utilisation concomitante d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou d'autres médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la monoamine oxydase (y compris le linézolide [antibiotique] et le bleu de méthylène [colorant]) en raison du risque d'inhibition non sélective de la MAO, qui peut provoquer une crise hypertensive (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par ONSTRYV et le début du traitement par d'autres inhibiteurs de la MAO.
- Utilisation concomitante d'opioïdes (p. ex., mépéridine et ses dérivés, méthadone, propoxyphène, tramadol, tapentadol); d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN); d'antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou triazolopyridiniques; de cyclobenzaprène; ou de millepertuis en raison du risque de toxicité de la sérotonine pouvant mettre la vie en danger (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par ONSTRYV et le début du traitement par ces médicaments.
- Utilisation concomitante de dextrométhorphan (antitussif). De brefs épisodes de psychose ou un comportement anormal ont été signalés chez des patients qui prenaient des inhibiteurs de la MAO et du dextrométhorphan en concomitance.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh, 10-15 points) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- Albinisme, dégénérescence rétinienne, uvéite, rétinopathie héréditaire ou toute rétinopathie évolutive telle que la rétinopathie diabétique évolutive sévère (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Fonction visuelle; TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Mises en garde et précautions importantes

Endormissement soudain

Des patients recevant un traitement par ONSTRYV et d'autres agents dopaminergiques ont signalé s'être endormis subitement pendant qu'ils effectuaient des activités de la vie quotidienne, y compris la conduite d'une voiture, ce qui a parfois entraîné des accidents. Bien que certains patients aient signalé de la somnolence pendant leur traitement par ONSTRYV, d'autres n'ont pas ressenti de signes avant-coureurs, tels qu'une somnolence excessive, et sont d'avis qu'ils étaient alertes immédiatement avant de tomber soudainement endormis.

Les médecins doivent informer leurs patients des nouveaux cas signalés d'endormissement soudain, en gardant à l'esprit que cette manifestation ne se limite pas à la période d'instauration du traitement. Ils doivent également avertir les patients que des cas d'endormissement soudain se sont produits sans signes avant-coureurs et les interroger précisément à propos des facteurs qui peuvent accroître le risque d'une telle manifestation avec ONSTRYV, tels que les médicaments pris en concomitance ou la présence de troubles du sommeil. En raison des cas signalés de somnolence et d'endormissement soudain (qui n'était pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins doivent mettre en garde les patients à propos des risques associés à l'utilisation de machines dangereuses, y compris la conduite d'un véhicule à moteur, pendant leur traitement par ONSTRYV. En cas de somnolence ou d'endormissement soudain, il faut informer les patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines et de communiquer immédiatement avec leur médecin.

Puisque des épisodes d'endormissement survenant lors d'activités de la vie quotidienne ont aussi été signalés chez des patients prenant d'autres agents dopaminergiques, la substitution avec ces produits pourrait ne pas diminuer ces symptômes.

Bien que la réduction de la dose diminue clairement le degré de somnolence, les données sur le sujet ne suffisent pas pour déterminer si une réduction de la dose permettra d'éliminer les épisodes d'endormissement pendant les activités de la vie quotidienne.

Actuellement, la cause précise de cette manifestation est inconnue. On sait cependant que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson connaissent des modifications de leurs habitudes de sommeil, entraînant une somnolence diurne excessive ou des assoupissements spontanés, et que les agents dopaminergiques peuvent également provoquer de la somnolence.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

L'efficacité et l'innocuité d'ONSTRYV (comprimés de safinamide) dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des périodes « OFF » n'ont été démontrées que lorsque le médicament est pris en concomitance avec une dose stable de lévodopa en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Atteinte hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, 7-9 points), la dose maximale recommandée est de 50 mg administrée par voie orale une fois par jour (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Si l'insuffisance hépatique passe de modérée à sévère, le traitement par ONSTRYV doit être interrompu (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par le safinamide doit être instauré à une dose de 50 mg une fois par jour, administrée par voie orale. Après deux semaines, la dose peut être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction des besoins cliniques individuels et de la tolérabilité.

Avant l'arrêt du traitement chez le patient prenant 100 mg/jour d'ONSTRYV, la dose doit être réduite à 50 mg/jour pendant une semaine (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Il n'a pas été démontré que les doses d'ONSTRYV supérieures à 100 mg/jour offrent un bienfait supplémentaire, et elles peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

3.3 Administration

ONSTRYV est administré par voie orale et doit être pris avec de l'eau à la même heure chaque jour. ONSTRYV peut être pris avec ou sans nourriture, à n'importe quel moment par rapport aux repas.

3.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

4 SURDOSAGE

Le type de manifestations ou de symptômes attendus à la suite d'un surdosage intentionnel ou accidentel d'ONSTRYV (comprimés de safinamide) correspondrait à son profil pharmacodynamique : inhibition de la MAO-B avec inhibition activité-dépendante des canaux Na⁺. Les symptômes d'une inhibition excessive de la MAO-B (augmentation du taux de

dopamine) peuvent comprendre l'hypertension, l'hypotension orthostatique, les hallucinations, l'agitation, les nausées, les vomissements et la dyskinésie.

Il n'y a aucun antidote connu au safinamide ni aucun traitement spécifique du surdosage du safinamide. En cas de surdosage important, le traitement par ONSTRYV doit être interrompu, un traitement de soutien doit être administré en fonction du tableau clinique et une surveillance adéquate doit être assurée. La prise en charge d'un surdosage doit tenir compte de la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés à 50 mg et à 100 mg	<u>Noyau du comprimé</u> : Cellulose microcristalline Crospovidone (type A) Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium <u>Pellicule</u> : Dioxyde de titane (C.I. 77891) Hypromellose Mica (C.I. 77019) Oxyde de fer rouge (C.I. 77491) Polyéthylèneglycol 6000

Comprimés pelliculés ONSTRYV à 50 mg

Chaque comprimé pelliculé de mésylate de safinamide renferme l'équivalent de 50 mg de safinamide. Les comprimés de safinamide à 50 mg sont des comprimés pelliculés à libération immédiate ronds, biconcaves, de couleur orange à cuivre, avec effet brillant métallisé, portant l'inscription « 50 » en relief d'un côté.

Comprimés pelliculés ONSTRYV à 100 mg

Chaque comprimé pelliculé de mésylate de safinamide renferme l'équivalent de 100 mg de safinamide. Les comprimés de safinamide à 100 mg sont des comprimés pelliculés à libération immédiate ronds, biconcaves, de couleur orange à cuivre, avec effet brillant métallisé, portant l'inscription « 100 » en relief d'un côté.

Les comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg sont offerts dans des plaquettes alvéolées en aluminium et PVC/PVDC de 14 comprimés (échantillon) ou de 30 comprimés (format commercial).

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

De l'hypertension ou une exacerbation d'une hypertension existante peut survenir pendant le traitement par ONSTRYV (comprimés de safinamide). Il convient de surveiller les patients pour détecter une nouvelle hypertension ou une hypertension non maîtrisée après le début du traitement par ONSTRYV. Un ajustement du traitement médicamenteux peut être nécessaire si l'élévation de la tension artérielle est soutenue. Au cours des essais cliniques, l'incidence de l'hypertension ou de la hausse de la tension artérielle était de 6 % chez les patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour, de 3 % chez les patients traités par ONSTRYV à 100 mg/jour et de 3 % chez les patients qui recevaient le placebo.

Surveillez l'apparition d'une hypertension si ONSTRYV est prescrit en concomitance avec des médicaments sympathomimétiques, y compris des décongestionnants nasaux, oraux et ophtalmiques, ou des médicaments contre le rhume, sur ordonnance ou non (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Aux doses recommandées de 50 mg/jour et de 100 mg/jour, le safinamide est un inhibiteur sélectif de la MAO-B. La sélectivité pour l'inhibition de la MAO-B diminue en fonction de la dose lorsque celle-ci dépasse la dose quotidienne maximale recommandée (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). Par conséquent, la dose quotidienne d'ONSTRYV ne doit pas dépasser les doses recommandées en raison des risques d'hypertension, d'exacerbation de l'hypertension existante ou de crise hypertensive.

Il n'est généralement pas nécessaire de restreindre l'ingestion de la plupart des aliments et boissons susceptibles de contenir de la tyramine au cours du traitement par les doses recommandées d'ONSTRYV. Cependant, certains aliments (p. ex., les fromages vieillis) pouvant contenir de très fortes quantités (> 150 mg) de tyramine pourraient provoquer une réaction hypertensive chez les patients prenant ONSTRYV, même aux doses recommandées, en raison d'une sensibilité accrue à la tyramine. Il faut conseiller aux patients d'éviter de tels aliments lorsqu'ils prennent les doses recommandées d'ONSTRYV.

L'isoniazide a une certaine activité inhibitrice de la monoamine oxydase. Il convient de surveiller l'apparition d'une hypertension et d'une réaction à la tyramine alimentaire chez les patients traités de façon concomitante par l'isoniazide et ONSTRYV.

Raccourcissement de l'intervalle QTc

ONSTRYV provoque un raccourcissement de l'intervalle QTc (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque*). La prudence est recommandée chez les patients atteints du syndrome du QT court congénital.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Une insuffisance hépatique modérée augmente l'exposition au safinamide. Il faut faire preuve de prudence lors de l'instauration du traitement par ONSTRYV chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 50 mg une fois par jour (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*). ONSTRYV est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*voir*

CONTRE-INDICATIONS). Si l'insuffisance hépatique passe de modérée à sévère, le traitement par ONSTRYV doit être interrompu (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique; CONTRE-INDICATIONS; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Système nerveux

Toxicité de la sérotonine/Syndrome sérotoninergique

La toxicité de la sérotonine, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection pouvant menacer la vie et a été rapportée avec des inhibiteurs de la MAO (y compris des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B), y compris ONSTRYV, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable en présence d'au moins un agent sérotoninergique, lorsqu'on observe l'un des états suivants :

- Clonus spontané
- Clonus inducible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C, et clonus oculaire ou inducible

L'utilisation concomitante d'ONSTRYV avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN); d'antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou triazolopyridiniques; de cyclobenzaprine et d'opioïdes (p. ex., mépéridine et ses dérivés, propoxyphène, tramadol, tapentadol) est contre-indiqué en raison du risque de toxicité de la sérotonine (*voir* CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Un délai d'au moins 14 jours doit s'écouler entre l'arrêt d'ONSTRYV et le début du traitement par ces médicaments.

Au cours des essais cliniques, une toxicité de la sérotonine a été signalée chez un patient traité par ONSTRYV et un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS). Si un traitement concomitant par ONSTRYV et un ISRS est justifié sur le plan clinique, la plus faible dose efficace d'ISRS doit être utilisée et il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'utilisation concomitante d'ONSTRYV avec la fluoxétine ou la fluvoxamine doit être évitée. Une période de sevrage correspondant à 5 demi-vies de l'ISRS doit être envisagée avant l'instauration du traitement par ONSTRYV.

Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un complexe symptomatique ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par une température élevée, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et une instabilité du système nerveux autonome), sans autre cause évidente, a été signalé après une réduction rapide de la dose, un arrêt brutal ou une modification du traitement dopaminergique. Il est recommandé de diminuer graduellement la dose pendant l'arrêt du traitement (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Dyskinésie

Le safinamide peut provoquer une dyskinésie et, utilisé comme traitement d'appoint à la lévodopa, il peut accentuer les effets indésirables dopaminergiques et aggraver la dyskinésie préexistante.

Dans le cadre d'essais cliniques, une dyskinésie survenue pendant le traitement par ONSTRYV (administré comme traitement d'appoint à la lévodopa) a été signalée chez 21 % des patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour, 18 % des patients traités par ONSTRYV à 100 mg/jour et 9 % des patients ayant reçu un placebo (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

La diminution de la dose quotidienne de lévodopa ou d'autres médicaments dopaminergiques pourrait atténuer la dyskinésie.

Fonction visuelle

Une dégénérescence rétinienne dose-dépendante et irréversible (touchant principalement la couche nucléaire externe et une couche des photorécepteurs) a été observée systématiquement chez des rats albinos et pigmentés traités par le safinamide dans des études de toxicité d'une durée allant jusqu'à 6 mois. L'effet du safinamide sur la rétine a été exacerbé lors de l'administration concomitante de pramipexole, et l'exacerbation était plus prononcée chez les rats pigmentés. Des effets similaires sur la rétine ont été observés, de manière moins constante, dans des études d'une durée allant jusqu'à 9 mois portant sur des singes. La portée clinique de la dégénérescence rétinienne observée chez le rat et le singe est incertaine (*voir* TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

ONSTRYV ne doit pas être administré aux patients ayant une affection ophtalmologique ou des antécédents d'affection ophtalmologique qui les exposeraient à un risque accru d'effets rétiniens (p. ex., albinisme, antécédents de dégénérescence rétinienne/maculaire, antécédents familiaux de maladie rétinienne héréditaire, rétinite pigmentaire, toute rétinopathie évolutive, telle que la rétinopathie diabétique, ou l'uvéïte) (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Les patients doivent être surveillés périodiquement pour que tout changement visuel, en particulier à la rétine, puisse être détecté.

Fonctions mentales et psychiques

Hallucinations/comportement psychotique

Les patients présentant un trouble psychotique majeur ne doivent normalement pas être traités par ONSTRYV en raison du risque d'exacerbation de la psychose associé à l'augmentation du tonus dopaminergique central. En outre, les traitements contre la psychose qui antagonisent les effets des médicaments dopaminergiques peuvent exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement si un patient présente des hallucinations ou des comportements de type psychotique pendant son traitement par ONSTRYV.

Troubles du contrôle des impulsions/comportements compulsifs

Des troubles du contrôle des impulsions, y compris des comportements compulsifs, tels qu'une envie irrésistible de s'adonner à des jeux d'argent, d'avoir des relations sexuelles ou de dépenser de l'argent, une hyperphagie boulimique, des comportements alimentaires compulsifs, un comportement stéréotypé ou d'autres envies intenses ont été signalés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson durant le traitement par des agonistes de la dopamine ou d'autres traitements dopaminergiques de la maladie de Parkinson, y compris ONSTRYV. Étant

donné que les patients ne reconnaissent pas nécessairement ces comportements comme étant anormaux, il est important que les médecins interrogent spécifiquement les patients et leurs aidants sur l'apparition de nouveaux comportements lors du traitement. Une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament doit être envisagé si de telles envies apparaissent pendant le traitement par ONSTRYV.

Appareil tégumentaire

Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent un risque accru (environ 2 à 6 fois plus élevé) de mélanome par comparaison à la population générale. Il est toutefois difficile de déterminer si ce risque accru est attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments employés dans le traitement de la maladie.

Pour ces raisons, on conseille aux patients et aux fournisseurs de soins de santé de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition d'un mélanome lorsque ONSTRYV est utilisé, *peu importe* l'indication. Idéalement, la peau des patients doit être examinée périodiquement par une personne qualifiée (p. ex., un dermatologue).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes aptes à procréer

Avant de commencer un traitement par ONSTRYV, les femmes aptes à procréer doivent être informées de la possibilité de risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement par ONSTRYV. Il faut recommander aux femmes aptes à procréer d'éviter une grossesse durant le traitement par le safinamide (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

6.1.2 Femmes enceintes

Aucun essai clinique adéquat et bien contrôlé n'a été mené auprès de femmes enceintes. Des études réalisées chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction tant chez la mère que chez le fœtus. Une augmentation des pertes après l'implantation, un retard du développement fœtal et des malformations fœtales sont survenus lors d'une exposition au safinamide pendant la gestation à des doses de 3 à 9 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain. Des malformations cardiaques fœtales ont été observées chez des lapins qui ont reçu du safinamide en concomitance avec de la lévodopa ou de la carbidopa pendant la gestation, à des expositions moins de 1 à 2 fois supérieures à l'exposition prévue à la dose maximale recommandée chez l'humain. Des dommages au système hépatobiliaire ont été observés chez des petits dont l'exposition au safinamide *in utero* était inférieure à l'exposition prévue à la dose maximale recommandée chez l'humain (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). ONSTRYV ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

6.1.3 Femmes qui allaitent

On s'attend à ce que le safinamide soit excrété dans le lait, car des effets indésirables ont été observés chez des rats exposés au safinamide par le lait (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Comme la possibilité d'effets indésirables du safinamide chez le nourrisson allaité ne peut être exclue, les femmes recevant ONSTRYV ne doivent pas allaiter.

6.1.4 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONSTRYV n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans.

6.1.5 Personnes âgées

Personnes âgées (> 75 ans) :

Les patients âgés de plus de 75 ans ne représentaient que 4 % de la population étudiée au cours des essais cliniques qui incluaient des patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique présentant des périodes « OFF » tout en prenant une dose stable de lévodopa, en concomitance ou non avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. La majorité (72 %) des sujets des essais cliniques avaient entre 55 et 75 ans. Par conséquent, il existe peu de données sur l'emploi du safinamide chez les patients âgés de plus de 75 ans.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ONSTRYV (comprimés de safinamide) a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès de 1218 patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique de stade intermédiaire ou avancé ayant reçu au moins une dose d'ONSTRYV à raison de 50 mg/jour ou de 100 mg/jour ou un placebo, comme traitement d'appoint à une dose stable de lévodopa, en concomitance ou non avec d'autres médicaments antiparkinsoniens.

Des effets indésirables graves peuvent survenir lors de l'utilisation concomitante d'ISRS, d'IRSN, d'antidépresseurs tricycliques/tétracycliques ou d'inhibiteurs de la MAO, comme une crise hypertensive (tension artérielle élevée, collapsus), un syndrome malin des neuroleptiques (confusion, sudation, rigidité musculaire, hyperthermie, augmentation des taux de CPK), une toxicité de la sérotonine (clonus inductible ou oculaire spontané, diaphorèse, agitation, tachycardie) et de l'hypotension. Des crises hypertensives ont été signalées lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO avec des médicaments sympathomimétiques (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des patients traités par des agents dopaminergiques, y compris ONSTRYV, ont déclaré s'être endormis soudainement alors qu'ils effectuaient des activités de la vie quotidienne. Une somnolence diurne soudaine ou des épisodes d'endormissement pendant des activités nécessitant une attention complète, telles que la conduite d'un véhicule à moteur, peuvent exposer les patients et d'autres personnes à un risque de blessure grave ou de décès (*voir* Mises en garde et précautions importantes).

Des troubles du contrôle des impulsions, un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une hyperphagie boulimique ou des comportements alimentaires compulsifs peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes de la dopamine et/ou d'autres agents dopaminergiques, y compris ONSTRYV (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentales et psychiques).

La dyskinésie était l'effet indésirable survenu en cours de traitement le plus souvent signalé chez les patients traités par le safinamide en association avec la lévodopa seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. Les cas de dyskinésie ont été non graves chez la plupart des patients et ont entraîné l'abandon du traitement chez quelques patients seulement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques*).

7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours de deux essais cliniques contrôlés par placebo, randomisés, à double insu de 24 semaines, des patients atteints d'une maladie de Parkinson de stade intermédiaire ou avancé présentant des périodes « OFF » ont reçu au moins une dose d'ONSTRYV à raison de 50 mg/jour ou de 100 mg/jour (N = 721) ou un placebo (N = 497) comme traitement d'appoint à la lévodopa administrée à une dose stable, seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. Les patients de l'étude 1 ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : placebo (N = 222), ONSTRYV à 50 mg/jour (N = 223) ou ONSTRYV à 100 mg/jour (N = 224), et les patients de l'étude 2 ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : placebo (N = 275) ou ONSTRYV à raison de 50 mg/jour à 100 mg/jour (N = 274) (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Les effets indésirables survenus le plus souvent en cours de traitement (incidence $\geq 5\%$) qui ont été signalés plus fréquemment dans les groupes ONSTRYV à 50 mg/jour et à 100 mg/jour que dans le groupe placebo étaient la dyskinésie, les maux de tête, les nausées, les infections des voies urinaires, les cataractes, les chutes et l'hypertension/augmentation de la tension artérielle. Pour plusieurs des effets indésirables signalés, il ne semblait pas y avoir de lien avec la dose de safinamide.

Environ 4 % et 8 % des patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour et ONSTRYV à 100 mg/jour, respectivement, comparativement à 8,5 % des patients ayant reçu un placebo, ont présenté des effets indésirables graves au cours des essais cliniques. Les effets indésirables graves signalés chez au moins deux patients traités par le safinamide et plus fréquemment que dans le groupe placebo ont été l'aggravation de la maladie de Parkinson, la fracture du fémur, le cancer du sein, la dyspnée, les hallucinations visuelles et la mort.

Environ 5 % et 6 % des patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour et ONSTRYV à 100 mg/jour, respectivement, comparativement à 4 % des patients du groupe placebo, ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. La dyskinésie est l'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par ONSTRYV à 50 mg/jour ou ONSTRYV à 100 mg/jour (1 % des patients traités par ONSTRYV vs 0,4 % des patients ayant reçu le placebo).

Le tableau 2 répertorie les effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés par au moins 2 % des patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour ou à 100 mg/jour et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu le placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) signalés par $\geq 2\%$ des patients traités par ONSTRYV à 50 mg/jour ou à 100 mg/jour et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu le placebo

EIT	Placebo N = 497 n (%)	ONSTRYV 50 mg/jour N = 223 n (%)	ONSTRYV 100 mg/jour N = 498 n (%)
Patients présentant au moins 1 effet indésirable	359 (72)	160 (72)	363 (73)
Troubles du système nerveux	143 (29)	91 (41)	171 (34)
Étourdissements	11 (2)	6 (3)	7 (1)
Dyskinésie	44 (9)	47 (21)	87 (18)
Maux de tête	27 (5)	13 (6)	26 (5)
Hypoesthésie	3 (1)	1 (0,4)	9 (2)
Paresthésies	4 (1)	4 (2)	6 (1)
Anomalie du champ visuel	6 (1)	4 (2)	3 (1)
Troubles gastro-intestinaux	85 (17)	32 (14)	101 (20)
Nausées	21 (4)	7 (3)	28 (6)
Dyspepsie	6 (1)	1 (0,4)	10 (2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	83 (17)	38 (17)	71 (14)
Douleur aux membres	12 (2)	6 (3)	10 (2)
Rigidité musculaire	6 (1)	4 (2)	6 (1)
Examens	86 (17)	41 (18)	62 (12)
Perte de poids	13 (3)	8 (4)	9 (2)
Augmentation de la glycémie	5 (1)	4 (2)	7 (1)
Augmentation du taux de lipoprotéines de faible densité	4 (1)	4 (2)	2 (0,4)
Augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles	2 (0,4)	4 (2)	0 (0)
Infection et infestations	68 (14)	20 (9)	81 (16)
Infection des voies urinaires	18 (4)	6 (3)	24 (5)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	69 (14)	34 (15)	62 (12)
Fièvre	13 (3)	8 (4)	7 (1)
Douleur thoracique	4 (1)	7 (3)	3 (1)
Troubles oculaires	65 (13)	34 (15)	55 (11)
Cataracte	19 (4)	15 (7)	19 (4)
Scotome	4 (1)	4 (2)	4 (1)
Troubles psychiatriques	59 (12)	17 (8)	68 (14)
Insomnie	12 (2)	3 (1)	20 (4)
Anxiété	6 (1)	4 (2)	9 (2)
Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions	31 (6)	13 (6)	50 (10)
Chute	19 (4)	8 (4)	31 (6)
Contusion	1 (0,2)	0 (0)	8 (2)
Troubles vasculaires	33 (7)	20 (9)	32 (6)
Hypertension	14 (3)	13 (6)	15 (3)
Hypotension orthostatique	7 (1)	5 (2)	10 (2)
Hypotension	7 (1)	4 (2)	1 (0,2)
Troubles du métabolisme et			

EIT	Placebo N = 497 n (%)	ONSTRYV 50 mg/jour N = 223 n (%)	ONSTRYV 100 mg/jour N = 498 n (%)
de la nutrition	35 (7)	19 (8)	27 (5)
Dyslipidémie	7 (1)	4 (2)	5 (1)
Hyperglycémie	2 (0,4)	5 (2)	3 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	21 (4)	15 (7)	23 (5)
Toux	5 (1)	4 (2)	8 (2)
Troubles rénaux et urinaires	25 (5)	16 (7)	20 (4)
Pyurie	6 (1)	7 (3)	6 (1)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	7 (1)	4 (2)	8 (2)
Vertiges	4 (1)	4 (2)	4 (1)

À la fin de l'étude 1, 544 patients ont poursuivi leur traitement dans le cadre d'une étude de prolongation à double insu pendant jusqu'à 18 mois supplémentaires. Les patients ont continué de recevoir ONSTRYV (ONSTRYV à 50 mg/jour : N = 180; ONSTRYV à 100 mg/jour : N = 189) ou le placebo (N = 175), comme traitement d'appoint à la lévodopa utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. Les nouveaux effets indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés le plus souvent (incidence $\geq 5\%$) et à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le safinamide que chez les patients qui recevaient le placebo pendant l'étude de prolongation étaient les suivants : cataracte, constipation, perte de poids, douleur aux membres, rigidité musculaire, insomnie (safinamide à 50 mg/jour), asthénie, maux de dos, aggravation de la maladie de Parkinson et hypertension (safinamide à 100 mg/jour).

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Les autres effets indésirables survenus en cours de traitement (fréquence < 2 % et supérieure à celle notée dans le groupe placebo) dans le cadre d'études contrôlées par placebo (patients traités par ONSTRYV : N = 1516; patients ayant reçu le placebo : N = 919) sont énumérés ci-dessous. La liste suivante ne comprend pas les effets indésirables survenus en cours de traitement 1) déjà énumérés ailleurs dans la monographie; 2) qui avaient une relation vague avec le safinamide; 3) qui sont trop généraux pour être informatifs; 4) qui n'ont pas de conséquences cliniquement importantes; ou 5) qui sont survenus à une fréquence égale ou inférieure à ce qui a été observé dans le groupe placebo.

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie, leucopénie, lymphocytose, lymphopénie, neutropénie, neutrophilie, anémie pernicieuse

Troubles cardiovasculaires : arythmie, insuffisance ventriculaire gauche, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, bradycardie sinusale

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : daltonisme

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : hypoacousie

Troubles oculaires : amblyopie, aphakie, chromatopsie, conjonctivite, rétinopathie diabétique, diplopie, sécheresse oculaire, érythroopsie, hémorragie oculaire, œdème des paupières, ptose des paupières, hypermétropie, kératite, kératopathie, maculopathie, cécité nocturne, atrophie optique, neuropathie optique ischémique, œdème papillaire, ptérygion, trouble de la réfraction,

dégénérescence rétinienne, trouble rétinien, anomalie des évaluations de la fonction rétinienne, hémorragie rétinienne, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, rétinopathie hypertensive, vision floue, réduction de l'acuité visuelle, hémorragie du vitré

Troubles gastro-intestinaux : distension de l'abdomen, stomatite aphteuse, diarrhée, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, flatulences, douleur abdominale, gastrite (non infectieuse), gingivite, hématémèse, hémorragie hémorroïdaire, hyperchlorhydrie, méléna, ulcère gastroduodéal, haut-le-cœur, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire, douleur abdominale haute, hémorragie gastro-intestinale haute

Troubles généraux et réactions au point d'administration : trouble de la démarche, irritabilité, œdème, xérosis

Troubles hépatobiliaires : calculs biliaires

Infections et infestations : bronchopneumonie, candidose, folliculite, infections des muscles et des tissus mous, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires, rhinite, infection dentaire, infection virale

Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions : embolie graisseuse, fractures, blessures, hématome périorbitaire

Examens : diminution du taux sanguin de cholestérol, hausse du taux sanguin de créatine, diminution du taux sanguin de potassium, diminution du taux sanguin de sodium, hausse de l'urée sanguine, souffle cardiaque, test de stress cardiaque anormal, présence de glucose dans l'urine, augmentation de la pression intraoculaire, diminution du nombre de lymphocyte, test de la fonction hépatique anormal, présence de protéines dans l'urine, diminution du nombre de globules rouges, présence de globules rouges dans l'urine, hausse du taux de lipoprotéine de faible densité, diminution de la vitamine D, hausse du poids corporel, diminution du nombre de leucocytes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : cachexie, déshydratation, hyperkaliémie, hypoglycémie, augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spondylarthrite ankylosante, arthralgie, fibromyalgie, douleur au flanc, diminution de la mobilité, douleur musculosquelettique, myalgie, arthrose, posture anormale, sensation de lourdeur

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : acrochordon, carcinome basocellulaire, naevus mélanocytaire, papillome cutané

Troubles du système nerveux : acathésie, amnésie, trouble de l'équilibre, troubles cognitifs, coordination anormale, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgraphie, dystonie, inconfort à la tête, encéphalopathie hépatique, hyporéflexie, faciès masqué, trouble du mouvement, maladie de Parkinson, douleur radiculaire, sédation, somnolence

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, labilité émotionnelle, obsessions, troubles de conversion, délire, humeur dépressive, désorientation, hallucination, hallucination visuelle, hypomanie, illusion, augmentation de la libido, perte de la libido, pensées obsessionnelles, paranoïa, parasomnie, éjaculation précoce, trouble psychotique, agitation, crise de sommeil, trouble du sommeil, phobie sociale, idées suicidaires

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, urgence mictionnelle, nycturie, oligurie, hésitation urinaire, incontinence urinaire, rétention urinaire

Troubles de la reproduction et des seins : hyperplasie bénigne de la prostate, dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, dysphonie, douleur oropharyngée, spasme oropharyngé, insuffisance respiratoire, rhinorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pelade, angiokératome, cloque, chloasma, dermatite, dermatose, peau sèche, ecchymose, érythème, éruption causée par la chaleur, hyperkératose, hyperhidrose, lentigo, kératose lichénoïde, mélanose, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, éruption polymorphe à la lumière, prurit psoriasis, éruption papuleuse, exfoliation cutanée, douleur cutanée, vitiligo

Caractéristiques socio-environnementales : jeux de hasard

Troubles vasculaires : spasme artériel, athérosclérose, crise hypertensive

7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Dans les études 1 et 2, une plus grande proportion de patients traités par le safinamide que de patients recevant le placebo sont passés de valeurs normales à des valeurs dépassant la limite supérieure normale pour ce qui est des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) après le début de l'étude. Des taux d'ALT dépassant la limite supérieure de la normale ont été signalés chez 5 %, 7 % et 3 % des patients des groupes ONSTRYV à 50 mg/jour, ONSTRYV à 100 mg/jour et placebo, respectivement. Des taux d'AST dépassant la limite supérieure de la normale ont été signalés chez 7 %, 6 % et 3 % des patients des groupes ONSTRYV à 50 mg/jour, ONSTRYV à 100 mg/jour et placebo, respectivement.

Le safinamide raccourcit l'intervalle QTc (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Appareil cardiovasculaire).

7.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation du safinamide hors du Canada. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Un rapport de pharmacovigilance a décrit le cas d'un patient qui a présenté une réaction d'hypersensibilité caractérisée par un gonflement de la langue et des gencives, une dyspnée et une éruption cutanée. Les symptômes ont disparu peu de temps après l'arrêt du traitement par ONSTRYV, mais sont réapparus après la reprise du traitement, un mois plus tard.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Le safinamide est principalement éliminé par des enzymes non microsomales (amidases cytosoliques non caractérisées/MAO-A). Les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP2J2) jouent un rôle mineur dans la biotransformation du safinamide. Le kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, a réduit de 90 % la clairance du safinamide *in vitro* dans les microsomes du foie humain. Cependant, dans une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des sujets sains, la pharmacocinétique du safinamide n'a pas été modifiée de manière significative après l'administration orale deux fois par jour de 200 mg de kétoconazole pendant 6 jours et l'administration concomitante d'une dose orale unique de 100 mg de safinamide le troisième jour du traitement par le kétoconazole.

À des concentrations cliniquement pertinentes dans la circulation générale, le safinamide ne semble ni induire, ni inhiber de manière significative les isoenzymes du CYP. Des études de métabolisme *in vitro* portant sur des hépatocytes humains et des microsomes hépatiques humains ont montré qu'il n'existait aucune induction ou inhibition notable des isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5 par le safinamide à des concentrations pertinentes chez l'humain (C_{max} du safinamide libre de 4 μ M à la dose de 100 mg/jour). Selon les résultats d'une étude réalisée chez des sujets sains ayant évalué l'interaction possible entre le safinamide et un substrat de la CYP1A2 (caféine) et un substrat de la CYP3A4 (midazolam) après 13 jours de traitement par le safinamide administré par voie orale à raison de 100 mg/jour en concomitance avec des doses orales uniques des substrats, le safinamide serait un inhibiteur faible de la CYP1A2 et un inducteur faible de la CYP3A4.

Des études préliminaires *in vitro* ont montré que le safinamide n'est pas un substrat pour les transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2 ou OATP2B1, mais le premier produit de la voie métabolique du safinamide, le NW-1153, est un substrat de l'OAT3 (voir le tableau 3).

Des études *in vitro* ont révélé que le safinamide inhibe de manière transitoire la protéine intestinale BCRP (*breast cancer resistance protein*) (voir le tableau 3). Le safinamide n'a pas inhibé la P-gp ni d'autres transporteurs, notamment l'OCT2, l'OATP1A2, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OATP2B1, la BSEP, l'OAT1/3/4, la MATE-1 et la MATE-2K à des concentrations cliniquement pertinentes. Le safinamide inhibe l'OCT1 *in vitro*, à des concentrations cliniquement pertinentes (veine porte) (voir le tableau 3).

8.2 Interactions médicament-médicament

Le tableau 3 répertorie les interactions connues entre les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et plusieurs autres médicaments ou classes de médicaments, ainsi que d'autres interactions possibles avec le safinamide évaluées *in vitro* ou dans le cadre d'études cliniques d'interactions médicamenteuses.

Tableau 3 – Interactions établies avec les inhibiteurs de la MAO et interactions possibles avec le safinamide

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la MAO	T	L'administration concomitante de safinamide et d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase augmente le risque d'inhibition non sélective de la MAO, pouvant entraîner une crise hypertensive.	ONSTRYV est contre-indiqué en concomitance avec d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la MAO, notamment les inhibiteurs réversibles de la MAO (p. ex., le moclobémide), les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (p. ex., la sélégiline et la rasagiline) et d'autres médicaments dotés d'une activité inhibitrice de la monoamine oxydase (p. ex., le linézolide et le bleu de méthylène). Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par ONSTRYV et le début du traitement par d'autres inhibiteurs de la MAO (<i>voir</i> CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension).
Mépéridine et autres médicaments opioïdes	T	Des réactions graves, parfois mortelles, ont été provoquées par l'utilisation concomitante de mépéridine ou d'autres médicaments opioïdes et d'inhibiteurs de la MAO, y compris des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B.	ONSTRYV est contre-indiqué en concomitance avec la mépéridine et d'autres médicaments opioïdes. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par ONSTRYV et le début du traitement par ces médicaments (<i>voir</i> CONTRE-INDICATIONS; MISES

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité de la sérotonine/Syndrome sérotoninergique).
Médicaments sérotoninergiques	T	Des cas de toxicité de la sérotonine pouvant mettre la vie du patient en danger ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et d'inhibiteurs de la MAO.	L'utilisation concomitante d'IRSN, d'antidépresseurs tricycliques, triazolopyridiniques ou tétracycliques, de cyclobenzaprine ou de millepertuis avec ONSTRYV est contre-indiquée. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par ONSTRYV et le début du traitement par ces médicaments. Si nécessaire, les ISRS doivent être utilisés à la dose efficace la plus faible, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin que les symptômes de la toxicité de la sérotonine puissent être détectés. L'utilisation de la fluoxétine ou la fluvoxamine doit être évitée. (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité de la sérotonine/Syndrome sérotoninergique).
Médicaments sympathomimétiques	T	Des réactions hypertensives sévères ont suivi l'administration de médicaments sympathomimétiques et	Des précautions doivent être prises lors de la prise concomitante de doses recommandées d'ONSTRYV et de tout

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Des crises hypertensives ont été signalées chez des patients prenant les doses recommandées d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B et de médicaments sympathomimétiques.	médicament sympathomimétique vendu sur ordonnance ou non, y compris les décongestionnants nasaux, oraux ou ophtalmiques et les médicaments contre le rhume. Les patients doivent être soumis à une surveillance visant à déceler toute hypertension si ONSTRYV est utilisé en concomitance avec des médicaments sympathomimétiques (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension</i>).
Dextrométhorphan	T	Des cas de brefs épisodes de psychose ou de comportement anormal ont été signalés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la MAO en association avec le dextrométhorphan.	L'utilisation concomitante d'ONSTRYV et de dextrométhorphan est contre-indiquée (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).
Tyramine	EC	Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo et comparateur actif, randomisé, à double insu, mené auprès de sujets sains, l'administration par voie orale de safinamide à 100 mg/jour ou à 350 mg/jour pendant 16 jours a entraîné une légère augmentation (par des facteurs de 1,4 et de 1,8, respectivement) de l'effet de la tyramine sur la tension artérielle par rapport au placebo. L'effet	Il n'est généralement pas nécessaire de restreindre l'ingestion de la plupart des aliments et boissons pouvant contenir de la tyramine au cours du traitement par les doses recommandées d'ONSTRYV. Il est recommandé aux patients d'éviter les aliments pouvant contenir de très fortes quantités (> 150 mg) de tyramine pendant le traitement par

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		du safinamide était inférieur à celui observé avec un inhibiteur de la MAO-B de comparaison (2,1 fois) ou la phénelzine (6,6 fois).	ONSTRYV, en raison du risque de réactions hypertensives (<i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
Lévodopa/carbidopa	EC	Une étude contrôlée par placebo, randomisée, à double insu, avec permutation des groupes, réalisée chez des sujets âgés sains (âgés de 55 à 80 ans) a montré que l'administration concomitante par voie orale de safinamide à 100 mg/jour et de lévodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) ne modifiait pas de manière significative la pharmacocinétique de la lévodopa après une seule dose orale des deux médicaments et après l'administration concomitante des deux médicaments pendant 6 jours.	<i>Voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Dyskinésie.
Antagonistes de la dopamine	T	L'utilisation concomitante d'antagonistes de la dopamine, tels que certains neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes ou métoclopramide), peut diminuer l'efficacité du safinamide et exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson.	
Substrats de la BCRP	EC	Le safinamide et son principal métabolite pourraient inhiber la BCRP intestinale et ainsi augmenter les	Surveiller les patients lorsque le safinamide est utilisé en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP.	de la BCRP (p. ex., la rosuvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la ciprofloxacine, le méthotrexate, le topotécan, le diclofénac ou le glyburide) afin de déterminer si la dose du substrat de la BCRP doit être ajustée.
Inhibiteurs de l'OAT3	T	<i>In vitro</i> , le métabolite du safinamide, NW-1153, était un substrat de l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.	Les inhibiteurs de l'OAT3 administrés en concomitance avec le safinamide peuvent réduire la clairance du NW-1153 et augmenter l'exposition générale au NW-1153. Le NW-1153 est le premier produit de la voie métabolique du safinamide et est ensuite transformé en métabolites secondaires et tertiaires. La pertinence clinique de l'augmentation possible de l'exposition au NW-1153 est inconnue.
Substrats de l'OCT1	T	À des concentrations cliniquement pertinentes (veine porte), le safinamide inhibe l'OCT1 <i>in vitro</i> . L'exposition aux substrats de l'OCT1 peut être augmentée lors de l'utilisation concomitante avec le safinamide.	La prudence est recommandée lorsque le safinamide est pris en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats de l'OCT1 et dont le T _{max} est semblable à celui du safinamide (2 heures) (p. ex., la metformine, l'acyclovir, le ganciclovir).

Légende : EC : essai clinique; T : théorique

8.3 Interactions médicament-aliment

L'effet des aliments sur la pharmacocinétique du safinamide lorsqu'il est administré par voie orale à des sujets à jeun et aux mêmes sujets après la prise d'un déjeuner riche en matières grasses et en calories avant l'administration du médicament a été étudié. Les résultats ont montré que les aliments n'ont pas d'effet sur l'ASCt (aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps) et qu'ils diminuent la C_{max} de 5 %. Comme le safinamide est destiné au traitement de longue durée de la maladie de Parkinson, le retard dans le taux d'absorption en présence d'aliments n'est pas considéré comme ayant une importance clinique. Le safinamide peut être administré avec ou sans nourriture.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été évalués.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel le safinamide exerce son effet thérapeutique dans la maladie de Parkinson est inconnu. Le safinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la monoamine oxydase B (MAO-B). En bloquant le catabolisme de la dopamine, l'inhibition de la MAO-B ferait augmenter les taux extracellulaires de dopamine dans le striatum et ferait augmenter par la suite l'activité dopaminergique.

9.2 Pharmacodynamie

ONSTRYV (comprimés de safinamide) inhibe l'activité de la MAO-B avec une sélectivité plus de 1000 fois supérieure par comparaison à la MAO-A. Dans les études cliniques, une inhibition complète (> 90 %) de la MAO-B a été observée à des doses > 20 mg. La sélectivité relative du safinamide pour l'inhibition de l'activité de la MAO-B diminue aux doses supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude d'évaluation de l'ECG randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et agent actif, avec groupes parallèles et portant sur l'administration de doses multiples chez des sujets sains (N = 59-61/groupe), du safinamide a été administré pendant 6 jours à des doses de 100 mg/jour (dose thérapeutique) et de 350 mg/jour (dose suprathérapeutique). Le safinamide a été associé à un raccourcissement de l'intervalle QTcF dose-dépendant et concentration-dépendant au jour 6 du traitement. La différence maximale par rapport au placebo dans la variation moyenne par rapport au QTcF initial était de -5,4 ms (IC à 90 % : -7,8, -2,9) 1 heure après l'administration du médicament dans le groupe recevant 100 mg/jour et de -15,5 ms (IC à 90 % : -17,8, -13,2) 1 heure après l'administration du médicament dans le groupe recevant 350 mg/jour. Aucun effet notable sur la durée du complexe QRS ou l'intervalle PR n'a été observé dans cette étude. La dose thérapeutique (100 mg/jour) de safinamide n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque. À la dose suprathérapeutique (350 mg/jour), une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne de

2 à 3 battements par minute (bpm) a été observée de 2 à 6 heures après l'administration du médicament le jour 6.

9.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du safinamide est linéaire après l'administration de doses uniques et répétées allant de 50 mg à 300 mg. L'état d'équilibre est atteint en une semaine.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du safinamide après l'administration d'une dose unique chez des sujets sains à jeun

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-∞} (ng/mL*h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Dose unique moyenne	322 [†] 646 [‡]	1,8-2,8 h	20-26 h	10 205 [†] 19 245 [‡]	4,6 L/h	165 L

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; C_{max} : concentration maximale; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; Vd : volume de distribution

† : dose de 50 mg

‡ : dose de 100 mg

Absorption

L'absorption du safinamide est rapide après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de multiples doses, le T_{max} se situant entre 1,8 et 2,8 heures après l'administration à jeun. La biodisponibilité absolue est élevée (95 %), ce qui indique que le safinamide est pratiquement complètement absorbé après une administration par voie orale et que le métabolisme de premier passage est négligeable. Un léger retard du T_{max} a été observé chez les sujets non à jeun par rapport aux sujets à jeun, mais aucun effet n'a été observé sur l'ASC_{0-∞} et la C_{max} du safinamide (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment).

Distribution

Le volume de distribution (Vd) d'environ 165 L indique une distribution extravasculaire étendue du safinamide. La liaison du safinamide aux protéines plasmatiques est de 88 à 90 %.

Métabolisme

Biotransformation

Chez l'humain, le safinamide est presque exclusivement éliminé par le métabolisme, et environ 5 % du safinamide est éliminé sous forme inchangée, principalement dans l'urine. Le métabolisme du safinamide est médié principalement par des enzymes non microsomiales (amidases cytosoliques non caractérisées/MAO-A). L'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP) et d'autres isoenzymes du CYP (p. ex., CYP2C19, CYP2J2) ne jouent qu'un rôle mineur dans la biotransformation globale du safinamide.

Le safinamide emprunte trois voies métaboliques principales. La voie principale fait appel à l'oxydation hydrolytique du fragment amide, qui permet la formation du principal métabolite, soit l'« acide safinamide » (NW-1153). Une autre voie métabolique fait intervenir le clivage oxydatif du lien éther qui conduit à la formation du « safinamide O-débenzylé » (NW-1199). Enfin, le « N-acide désalkylé » (NW-1689) est formé par le clivage oxydatif du lien amine du safinamide (mineur) ou du principal métabolite acide safinamide (NW-1153) (majeur). Le « N-acide désalkylé » (NW-1689) subit une conjugaison avec l'acide glucuronique, ce qui mène à la

formation de son acyl-glucuronide. Aucun de ces métabolites n'est actif sur le plan pharmacologique.

Dans une étude de bilan de masse, le safinamide d'origine était le composant radioactif principal dans le plasma; il représentait environ 30 % de l'ASC₀₋₂₄ de la radioactivité totale (ASC_{RT}). Le NW-1689 était le principal métabolite circulant; il représentait environ 30 % de l'ASC_{RT}. Le NW-1199 et le NW-1153 étaient des métabolites mineurs; ils représentaient environ 2 % et 1 % de l'ASC_{RT}, respectivement.

Élimination

Il a été déterminé que la clairance totale du safinamide était de 4,6 L/h. La demi-vie d'élimination est de 20 à 26 heures. La principale voie d'excrétion est le rein (76 % de la dose de safinamide a été retrouvée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites inactifs).

Le safinamide subit une transformation métabolique presque complète (environ 5 % de la dose administrée a été retrouvée sous forme inchangée dans l'urine). Après 192 heures, la radioactivité liée à la substance a été excrétée en grande partie dans l'urine (76 %) et seulement dans une faible mesure dans les selles (1,5 %). La demi-vie d'élimination terminale de la radioactivité totale était d'environ 80 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation d'ONSTRYV chez les personnes âgées (> 75 ans). Les données disponibles indiquent que la pharmacocinétique du safinamide n'est pas influencée par l'âge.

Sexe : La pharmacocinétique du safinamide n'est pas influencée par le sexe.

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du safinamide ont été évalués dans le cadre d'une étude ouverte, avec groupes parallèles, dans laquelle des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et des sujets qui présentaient une fonction hépatique normale recevaient une seule dose orale de safinamide à 50 mg. L'exposition au safinamide (ASC) a été augmentée de 30 % et de 80 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, respectivement. La dose maximale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est de 50 mg/jour (*voir* Considérations posologiques). ONSTRYV n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du safinamide ont été évalués dans le cadre d'une étude ouverte, avec groupes parallèles, durant laquelle une dose orale unique de safinamide à 50 mg a été administrée à des sujets présentant une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 30 et 59 mL/min inclusivement) ou sévère (DFGe < 30 mL/min, aucune dialyse requise) et à des sujets dont la fonction rénale était normale. L'insuffisance rénale modérée ou sévère n'a pas modifié la pharmacocinétique du safinamide, par rapport à ce qui a été constaté chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

L'exposition aux métabolites du safinamide pharmacologiquement inactifs, soit le NW-1153, le NW-1689 et le NW-1689-acyl-glucuronide, était plus élevée chez les sujets présentant une

insuffisance rénale modérée ou sévère que chez les sujets dont la fonction rénale était normale. L'augmentation de l'exposition était la plus élevée pour le NW-1689-acyl-glucuronide (multiplication de l'ASC par environ 4 à 4,5). L'importance clinique de l'augmentation de l'exposition aux métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est inconnue.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15-30°C). Ne pas réfrigérer ni congeler. Protéger de l'humidité.

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

Aucune exigence particulière concernant l'élimination du produit.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières pour la manipulation de ce produit médicamenteux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

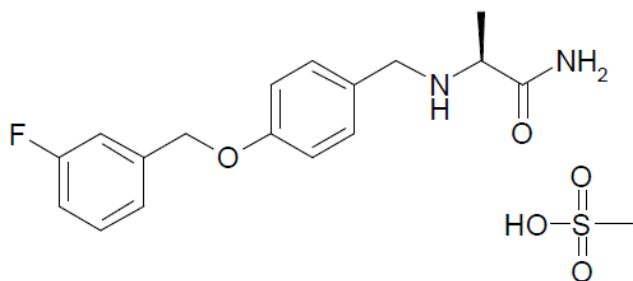
Dénomination commune : Mésylate de safinamide

Nom chimique : Monométhanesulfonate de (+)-(S)-2-[[p-[(m-fluorobenzyl)oxy]benzyl]amino]propionamide

Formule moléculaire : $C_{17}H_{19}FN_2O_2 \times CH_4O_3S$

Masse moléculaire : 398,45 g/mol (sous forme de sel de mésylate)
302,34 g/mol (sous forme de base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : Poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé

Polymorphisme :

Lors du criblage polymorphique, trois formes de la substance médicamenteuse, A1, A2 et H1, ont été identifiées et caractérisées. Outre la forme héli-hydrate H1, aucun autre pseudo-polymorphe (hydrates et solvates avec solvants organiques) n'a été trouvé. La forme anhydre A1 est considérée comme la forme anhydre la plus stable dans la plage de température allant de la température ambiante au point de fusion (entre 216 et 217 °C environ) à l'humidité ambiante (humidité relative [HR] ≤ 60 %) et est obtenue de manière stable lors de la fabrication de la substance médicamenteuse. Les formes A1 et H1 présentent des profils de dissolution comparables dans des milieux physiologiquement pertinents.

Solubilité dans les solvants courants :

La solubilité du safinamide en fonction du pH a été déterminée à des pH allant de 1,2 à 7,5 à 37 °C ± 1 °C au moyen de tampons standard USP. De plus, une solution aqueuse ayant un pH de 6,8, ajusté avec une solution d'acide acétique et d'hydroxyde de sodium, a été utilisée pour étudier les effets possibles de différents ions sur la solubilité.

La substance médicamenteuse est hautement soluble à un pH de 1,2 et de 4,5, mais peu soluble à un pH de 6,8 et de 7,5 à une teneur de 100 mg, car la solubilité est inférieure à 0,4 mg par mL. Sur la base de ces données, la substance médicamenteuse a finalement été classée comme étant faiblement soluble.

Coefficients de distribution : $\log P = 2,4$ et $\log D_{7,4} = 2,2$

Point de fusion : environ 216-217 °C

Pouvoir rotatoire spécifique :

$$[\alpha]_D^{20} = +9,3 \frac{(^{\circ}) mL}{dm g} \quad (1 \%, \text{ dans le diméthylformamide})$$

$$[\alpha]_D^{20} = -3,3 \pm 0,5 \frac{(^{\circ}) mL}{dm g} \quad (1 \%, \text{ dans l'éthanol à } 96 \% / \text{ HCl } 1 \text{ mol/L [4:1]})$$

Hygroscopicité : non hygroscopique

13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'ONSTRYV comme traitement d'appoint à une dose stable de lévodopa, utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson, a été établie dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques pivots, contrôlés par placebo, de phase III, randomisés, à double insu, d'une durée de 26 semaines (étude 1 et étude 2).

13.1 Méthodes et données démographiques

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des essais cliniques sur la maladie de Parkinson de stade intermédiaire ou avancé

N° de l'étude	Méthodologie et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
1	Étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, traitement d'appoint à la lévodopa, 3 groupes parallèles 24 semaines	ONSTRYV à 50 mg/jour Voie orale	223	60,1 ans (35-78)	Hommes : 70 % Femmes : 30 %
		ONSTRYV à 100 mg/jour Voie orale	224	60,1 ans (35-80)	Hommes : 73 % Femmes : 27 %
		Placebo Voie orale	222	59,4 ans (34-77)	Hommes : 72 % Femmes : 28 %

N° de l'étude	Méthodologie et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
2	Étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, avec 2 groupes parallèles 24 semaines	ONSTRYV 50 à 100 mg/jour Voie orale	274	61,7 ans (40-80)	Hommes : 62 % Femmes : 38 %
		Placebo Voie orale	275	62,1 ans (30-79)	Hommes : 59 % Femmes : 41 %

Les études 1 et 2 ont été menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade intermédiaire ou avancé qui présentaient des périodes « OFF » quotidiennes d'au moins 1,5 heure, malgré un traitement par une dose optimale de lévodopa ou de dérivés de la lévodopa, administrés seuls ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens (à savoir des agonistes de la dopamine, des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase [COMT], des anticholinergiques et/ou de l'amantadine; l'utilisation d'autres inhibiteurs de la MAO était interdite).

Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la variation moyenne par rapport au début de l'étude de la durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante, selon les journaux de 18 heures remplis par les patients pendant au moins 3 jours avant chaque évaluation prévue. La durée des périodes « ON » était définie comme la durée pendant laquelle le médicament contre la maladie de Parkinson offrait des bienfaits sur les plans de la mobilité, de la lenteur et de la raideur. La durée des périodes « ON » sans dyskinésie gênante a été définie comme la somme de la durée des périodes « ON » sans dyskinésie et de la durée des périodes « ON » avec dyskinésie non gênante. Dans les deux études, la population de l'analyse principale était la population en intention de traiter (ITT), qui comprenait tous les patients randomisés. Les patients inclus dans l'analyse du paramètre d'évaluation principal ont reçu une dose stable de lévodopa au cours des 24 semaines de traitement à double insu. Chez les patients qui ont subi une aggravation importante des symptômes moteurs pendant le traitement à double insu et qui ont eu besoin d'une modification du traitement antiparkinsonien (augmentation de la dose quotidienne totale de lévodopa, d'agoniste de la dopamine ou de tout autre traitement antiparkinsonien, ou ajout d'un nouveau médicament antiparkinsonien), toutes les données sur l'efficacité recueillies après le changement ont été censurées. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la variation de la durée totale quotidienne des périodes « OFF » par rapport au début de l'étude au cours de la période de tenue du journal et la variation par rapport au début de l'étude du score obtenu à la partie III de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (examen moteur).

13.2 Résultats

Étude 1

Dans l'étude 1, les patients (N = 669) ont été randomisés de manière égale dans le groupe placebo (N = 222), ONSTRYV à 50 mg/jour (N = 223) ou ONSTRYV à 100 mg/jour (N = 224).

Après une phase de stabilisation de 4 semaines visant à optimiser la dose de lévodopa, les patients des groupes ONSTRYV ont commencé un traitement à double insu de 24 semaines à la dose attribuée.

Dans tous les groupes, au début de l'étude, la durée moyenne de la maladie de Parkinson était d'environ 8 ans (extrêmes : 0 et 27,3 ans). Les stades de Hoehn et Yahr étaient similaires dans les groupes safinamide et placebo (moyenne de 2,8, valeurs extrêmes de 1,0 et 4,0). Selon les journaux de 18 heures, les durées quotidiennes moyennes des périodes « ON » et « OFF » étaient respectivement de 9,4 et de 5,3 heures, dans tous les groupes. La dose quotidienne moyenne de lévodopa était de 605 mg/jour au début de l'étude. Environ 12 % des patients ne prenaient que de la lévodopa ou un dérivé de la lévodopa. La plupart des patients étaient traités par des doses stables d'autres médicaments antiparkinsoniens en plus de la lévodopa, notamment des agonistes de la dopamine (61 %), des anticholinergiques (37 %), l'entacapone (24 %) ou l'amantadine (12 %). Un changement d'antiparkinsonien concomitant au cours de la période de traitement à double insu de 24 semaines a été requis chez 9,5 %, 10 % et 7 % des patients des groupes placebo, ONSTRYV à 50 mg/jour et ONSTRYV à 100 mg/jour, respectivement.

ONSTRYV à 50 mg/jour et ONSTRYV à 100 mg/jour ont entraîné une augmentation statistiquement significative de la durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante par rapport au placebo (tableau 6).

Une réduction statistiquement significative et d'ampleur similaire de la durée totale quotidienne des périodes « OFF » a accompagné l'augmentation de la durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante dans les deux groupes traités par le safinamide par rapport au groupe placebo (-0,55 heure avec ONSTRYV à 50 mg/jour par rapport au placebo; -0,53 heure avec ONSTRYV à 100 mg/jour par rapport au placebo).

Le score obtenu à la partie III de l'échelle UPDRS (examen moteur) évalué en période « ON » était significativement réduit dans les deux groupes safinamide par rapport au groupe placebo (-1,78 avec ONSTRYV à 50 mg/jour par rapport au placebo; -2,33 avec ONSTRYV à 100 mg/jour par rapport au placebo).

Tableau 6 – Variation de la durée totale quotidienne moyenne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante¹ dans l'étude 1, population en ITT

Dose (mg/jour)	Placebo N = 222	Safinamide	
		50 N = 223	100 N = 224
Début de l'étude (heures) (moyenne ± écart type)	9,3 (2,2)	9,4 (2,3)	9,5 (2,4)
Variation moyenne (moindres carrés) du début de l'étude à la fin de l'étude (heures)	0,72	1,23	1,28
Différence (moindres carrés) vs placebo² (heures) IC à 95 % Valeur de <i>p</i>		0,51 (0,07, 0,94) 0,0223	0,55 (0,12, 0,99) 0,0130

¹ Durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante = durée des périodes « ON » sans dyskinésie plus durée des périodes « ON » avec dyskinésie non gênante

² Les traitements ont été comparés à l'aide d'un modèle à effet mixte et à mesures répétées (MMMR), basé sur la variation par rapport au début de l'étude, comprenant les termes suivants : début de l'étude, traitement, centre, visite, interaction traitement-centre et interaction traitement-visite.

Chez les patients qui ont poursuivi le traitement à double insu par ONSTRYV à 50 mg/jour, ONSTRYV à 100 mg/jour ou le placebo au cours d'une prolongation de l'étude 1, pendant jusqu'à 18 mois supplémentaires, l'augmentation de la durée des périodes « ON », la réduction de la durée des périodes « OFF » et l'amélioration du score obtenu à la partie III de l'échelle UPDRS par rapport au début de l'étude 1 étaient semblables à ce qui avait été observé à la fin des 24 semaines de traitement de l'étude 1.

Étude 2

Dans l'étude 2, les patients (N = 549) ont été randomisés de manière égale dans les groupes ONSTRYV à 100 mg/jour (N = 274) et placebo (N = 275). Après une phase de stabilisation d'au moins 4 semaines visant à optimiser la dose de lévodopa, les patients du groupe ONSTRYV ont commencé un traitement à double insu de 24 semaines à une dose de 50 mg/jour. Après 14 jours, selon la tolérabilité, la dose de safinamide a été augmentée jusqu'à la dose cible de 100 mg/jour. Si les patients présentaient des problèmes de tolérabilité à la dose de 100 mg/jour, la dose pouvait être réduite à 50 mg/jour.

La durée moyenne de la maladie de Parkinson était d'environ 9 ans dans les deux groupes au début de l'étude. Les stades de Hoehn et Yahr étaient similaires dans les groupes safinamide et placebo (moyenne de 2,5, valeurs extrêmes de 1,0 et 4,0). Selon les journaux de 18 heures, les durées quotidiennes moyennes des périodes « ON » et « OFF » étaient respectivement de 9 et de 5,4 heures, dans les deux groupes, au début de l'étude. La dose quotidienne moyenne de lévodopa était de 777 mg/jour. Environ 8 % des patients ne prenaient que de la lévodopa ou un dérivé de la lévodopa. La plupart des patients étaient traités par des doses stables d'autres médicaments antiparkinsoniens en plus de la lévodopa, notamment des agonistes de la dopamine (74 %), l'amantadine (30 %), des inhibiteurs de la COMT (18 %) ou des anticholinergiques (17 %). Un changement d'antiparkinsonien concomitant au cours de la période de traitement à double insu de 24 semaines a été requis chez 8 % des patients du groupe placebo et 4 % des patients du groupe ONSTRYV à 100 mg/jour. La majorité des patients du groupe safinamide ont été traités par la dose cible de 100 mg/jour après le jour 14 jusqu'à la fin de l'étude, et la dose moyenne à toutes les visites après le jour 14 était d'au moins 96 mg/jour.

ONSTRYV à 100 mg/jour a entraîné une augmentation statistiquement significative de la durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante par rapport au placebo (tableau 7). Une réduction statistiquement significative et d'ampleur similaire de la durée totale quotidienne des périodes « OFF » accompagnait l'augmentation de la durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante dans le groupe safinamide par rapport au groupe placebo (-1,0 heure dans le groupe ONSTRYV à 100 mg/jour par rapport au placebo). Le score obtenu à la partie III de l'échelle UPDRS (examen moteur) évalué en période « ON » était significativement réduit dans le groupe ONSTRYV à 100 mg/jour (-1,8) par rapport au groupe placebo.

Tableau 7 – Variation de la durée totale quotidienne moyenne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante¹ dans l'étude 2, population en ITT

Dose (mg/jour)	Placebo N = 275	Safinamide 100 N = 274
Début de l'étude (heures) (moyenne ± écart type)	9,1 (2,5)	9,3 (2,4)
Variation moyenne (moindres carrés) du début de l'étude à la fin de l'étude (heures)	0,64	1,57
Différence (moindres carrés) vs placebo ² (heures) IC à 95 % Valeur de p		0,93 (0,50, 1,36) < 0,001

¹ Durée totale quotidienne des périodes « ON » sans dyskinésie gênante = durée des périodes « ON » sans dyskinésie plus durée des périodes « ON » avec dyskinésie non gênante

² Les traitements ont été comparés à l'aide d'un modèle à effet mixte et à mesures répétées (MMMR), basé sur la variation par rapport au début de l'étude, avec effets fixes pour le traitement, la région, la visite, l'interaction traitement-visite, et la valeur initiale comme covariable.

14 MICROBIOLOGIE

Le safinamide n'est pas un médicament antimicrobien.

14.1 Études de biodisponibilité comparatives

Aucune étude comparative sur la biodisponibilité n'a été menée avec le safinamide.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Une dégénérescence rétinienne irréversible, caractérisée par une atrophie de la couche nucléaire externe et de la couche des photorécepteurs (bâtonnets), a été observée de manière systématique dans les études de toxicité subchronique et chronique chez des rongeurs albinos et pigmentés, après l'administration de doses répétées de safinamide entraînant une exposition générale semblable à l'exposition générale attendue chez les patients recevant la dose thérapeutique maximale. L'administration concomitante de pramipexole a exacerbé la dégénérescence rétinienne chez les rongeurs et cette exacerbation était plus prononcée dans la rétine des rongeurs pigmentés. Après l'administration de doses répétées de safinamide à des singes, à des doses entraînant des expositions générales supérieures à l'exposition attendue chez les patients traités par la dose maximale recommandée chez l'humain, des résultats similaires ont été observés dans la rétine de certains animaux, notamment une exacerbation par le pramipexole. Le mécanisme sous-jacent à la toxicité rétinienne observée chez les rongeurs et chez certains singes et l'importance clinique de ces résultats sont incertains.

Les études de tolérabilité locales n'ont pas révélé que le safinamide peut irriter la peau, mais le safinamide était sévèrement irritant pour les yeux du lapin après une seule instillation de 100 mg. L'irritation oculaire a persisté après une période d'absence de traitement.

Une hypertrophie hépatique et des modifications lipidiques (accompagnées de modifications des paramètres biochimiques du sang telles qu'une augmentation des enzymes hépatiques et une diminution du cholestérol) ont été observées chez des rongeurs (souris et rats) et des singes, après l'administration de doses répétées de safinamide ayant entraîné une exposition

générale semblable à l'exposition générale attendue chez l'humain pendant le traitement par la dose maximale recommandée.

Une phospholipidose a été observée principalement dans les poumons et les bronches, après l'administration de longue durée de safinamide à des rats et à des singes. Une phospholipidose a été observée chez le rat à des niveaux d'exposition semblables à ceux observés chez l'humain à la dose maximale recommandée et chez les singes à des niveaux d'exposition près de 12 fois supérieurs à ceux observés chez l'humain à la dose maximale recommandée. Les changements observés ont persisté après une période de récupération sans traitement.

Des signes de toxicité liée au système nerveux central (y compris des modifications de la démarche, des tremblements et/ou des convulsions) ont été observés chez des animaux (souris, rats et singes) au cours d'études de 13 semaines ou plus (jusqu'à 2 ans), à des expositions allant de 1 à 18 fois l'exposition générale attendue chez l'humain pendant un traitement par la dose maximale recommandée.

Le safinamide n'a pas présenté de potentiel génotoxique *in vivo* ni dans plusieurs systèmes *in vitro* utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères.

Les résultats des études de cancérogénicité chez la souris et le rat n'ont révélé aucun signe de pouvoir tumorigène lié au safinamide à des expositions générales allant jusqu'à 4,0 fois l'exposition générale attendue chez l'humain pendant un traitement par la dose maximale recommandée.

Dans le cadre d'une étude de fertilité chez le rat durant laquelle du safinamide a été administré à des doses de 0, 50, 100 et 150 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement et sur une période prolongée chez les femelles pendant la gestation, des effets indésirables indiquant une toxicité pour la reproduction ont été observés. Les effets notés chez les femelles qui recevaient 150 mg/kg/jour comprenaient une diminution du corps jaune et des implantations et une augmentation des pertes avant l'implantation dues à une augmentation du nombre de décès embryofœtaux. Chez les mâles, à des doses de 100 et de 150 mg/kg/jour, la morphologie des spermatozoïdes a légèrement changé, ce qui a légèrement réduit leur vitesse. La dose sans effet nocif pour la reproduction a été estimée à 50 mg/kg/jour, ce qui représente environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Des études de développement embryofœtal réalisées chez des rats et des lapins durant lesquelles les animaux ont reçu du safinamide en début de gestation ont révélé une toxicité maternelle et fœtale induite par le safinamide et liée à la dose lors d'expositions générales 3 à 9 fois plus élevées que l'exposition attendue chez l'humain à la dose maximale recommandée. L'administration concomitante de lévodopa/carbidopa a accentué les effets toxiques du safinamide sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin. Des malformations cardiaques fœtales additionnelles ont été observées chez des lapins ayant reçu les médicaments en association, mais non lorsque les animaux ont été traités par le safinamide seulement ou la lévodopa seulement.

Dans le cadre des études de développement prénatal et postnatal réalisées chez le rat, la toxicité liée au safinamide comprenait une mortalité accrue des ratons, des dommages néonataux au système hépatobiliaire et une absence de lait dans l'estomac, à des expositions générales inférieures à l'exposition attendue chez l'humain à la dose recommandée. La toxicité hépatobiliaire (caractérisée par une coloration jaune/orange de la peau, de la musculature et du

crâne) était plus prononcée chez les rats exposés au safinamide pendant la gestation (*in utero*) que pendant la lactation (par le biais du lait maternel).

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

ONSTRYV® Comprimés de safinamide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ONSTRYV** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ONSTRYV** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Certaines personnes traitées par ONSTRYV pourraient :

- **avoir envie de dormir,**
- **se sentir somnolentes ou, rarement,**
- **s'endormir soudainement sans signe précurseur (c'est-à-dire sans avoir d'abord ressenti une envie de dormir ou une somnolence).**

Vous devez faire particulièrement attention lorsque vous conduisez ou utilisez une machine pendant que vous prenez ONSTRYV.

Évitez de conduire ou d'utiliser une machine et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- **vous présentez une somnolence excessive ou**
- **vous vous endormez soudainement.**

Pourquoi utilise-t-on ONSTRYV?

ONSTRYV est utilisé avec la lévodopa seule, ou en association avec la lévodopa et d'autres médicaments qui servent à traiter la maladie de Parkinson :

- **pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson chez les adultes qui ont des périodes « off ».**

On ne sait pas si ONSTRYV est efficace pour traiter la maladie de Parkinson quand il est pris sans autre médicament.

Comment ONSTRYV agit-il?

La maladie de Parkinson est un trouble du système nerveux central causé par la perte de cellules nerveuses cérébrales produisant de la dopamine, une substance naturelle présente dans le cerveau. Lorsque ces cellules nerveuses ne fonctionnent pas correctement ou meurent, il y a moins de dopamine dans le cerveau. Cela cause les problèmes de mouvement associés à la maladie de Parkinson. ONSTRYV appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B). Il agit en bloquant la dégradation de la dopamine et en augmentant la quantité de dopamine dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients d'ONSTRYV?

Ingrédient médicamenteux : safinamide (sous forme de mésylate de safinamide)

Ingrédients non médicamenteux :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone (type A), silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium
- Pellicule du comprimé : dioxyde de titane, hypromellose, mica, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol 6000

Sous quelles formes se présente ONSTRYV?

Comprimés pelliculés : 50 mg et 100 mg

ONSTRYV ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au safinamide ou à l'un des autres composants d'ONSTRYV (voir « Quels sont les ingrédients d'ONSTRYV? » ci-dessus);
- vous avez des problèmes de foie sévères;
- vous avez un problème aux yeux qui pourrait vous exposer à un risque de dommage à la rétine (les couches sensibles à la lumière qui tapissent le fond de l'œil). Par exemple :
 - albinisme (trouble caractérisé par l'absence de pigment ou la faible quantité de pigments dans la peau et les yeux),
 - dégénérescence rétinienne (trouble caractérisé par la perte de cellules dans la rétine), ou
 - uvéite (gonflement à l'intérieur de l'œil),
 - rétinopathie héréditaire (troubles visuels héréditaires), ou
 - rétinopathie diabétique évolutive sévère (maladie qui endommage progressivement la rétine chez les personnes atteintes de diabète);
- vous prenez les médicaments suivants :
 - autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson ou le traitement d'autres maladies. Par exemple :
 - linézolide (utilisé pour traiter une infection bactérienne);
 - bleu de méthylène (colorant utilisé dans les tests de diagnostic).

Vous devez attendre au moins 14 jours après avoir arrêté ONSTRYV avant de commencer un traitement par :

- un autre inhibiteur de la MAO :
 - Si vous prenez ONSTRYV avec d'autres inhibiteurs de la MAO, une augmentation sévère de la tension artérielle pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral peut survenir.
- des médicaments opioïdes pour traiter la douleur, tels que :
 - la mépéridine,
 - la méthadone,
 - le propoxyphène,
 - le tramadol,

- le tapentadol;
- des médicaments pour traiter la dépression, tels que :
 - les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
 - les antidépresseurs tricycliques,
 - les antidépresseurs tétracycliques,
 - les antidépresseurs triazolopyridiniques;
- la cyclobenzaprine (un relaxant musculaire);
- le millepertuis.

Vous devez attendre au moins 14 jours après avoir arrêté ONSTRYV avant de commencer à prendre :

- le dextrométhorphan (un médicament contre la toux en vente libre).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ONSTRYV. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez d'hypertension;
- avez des problèmes de rythme cardiaque (comme le syndrome du QT court congénital);
- avez des problèmes de foie;
- avez ou avez eu des problèmes de rétine (membrane de l'œil), ou avez des antécédents familiaux de problèmes de rétine;
- avez des problèmes de santé mentale tels qu'une psychose;
- prenez :
 - d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), par exemple, le linézolide (utilisé pour traiter les infections bactériennes) et le bleu de méthylène (utilisé dans des tests de diagnostic),
 - un médicament opioïde (tel que la mépéridine, la méthadone, le propoxyphène, le tramadol ou le tapentadol),
 - un médicament pour traiter la dépression (tel qu'un IRSN ou un antidépresseur tricyclique, tétracyclique ou triazolopyridinique).

Autres mises en garde

Toxicité de la sérotonine : ONSTRYV peut causer une toxicité de la sérotonine, une maladie rare, mais pouvant mettre la vie en danger. Vous pourriez présenter une toxicité de la sérotonine si vous prenez des inhibiteurs de la MAO, certains antidépresseurs ou des médicaments opioïdes pendant le traitement par ONSTRYV.

Les symptômes comprennent les suivants :

- température corporelle élevée (supérieure à 38 °C), transpiration abondante;
- secousses musculaires, spasmes, contractions ou raideurs, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- rythme cardiaque rapide, bouffées de chaleur;
- mouvements involontaires des yeux;
- agitation.

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques est une maladie rare, mais qui met la vie en danger et qui provoque des symptômes tels qu'une forte fièvre, une raideur musculaire, des modifications de l'état mental et une modification de la tension artérielle. Ce syndrome peut survenir si votre dose est réduite trop rapidement ou si vous arrêtez de prendre ONSTRYV soudainement. Votre médecin doit réduire votre dose lentement pendant votre traitement ou lorsque vous devez arrêter de prendre ONSTRYV.

Mouvements soudains involontaires (dyskinésie) : ONSTRYV peut provoquer l'apparition ou l'aggravation de mouvements soudains involontaires ou rendre ces mouvements plus fréquents. Si cela se produit, informez-en votre médecin. Il faudra peut-être modifier votre dose d'ONSTRYV.

Problèmes avec la rétine de votre œil (modifications de la rétine) : Informez votre médecin si vous remarquez des changements de votre vue.

Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) et autres comportements psychiatriques : ONSTRYV peut provoquer ou aggraver des symptômes psychiatriques.

Certains patients prenant des médicaments semblables à ONSTRYV ont signalé des envies intenses qu'ils ne peuvent pas contrôler. Par exemple :

- un besoin intense de jouer à des jeux d'argent;
- une augmentation des pulsions sexuelles;
- un fort désir de dépenser de l'argent;
- une frénésie alimentaire;
- des comportements alimentaires compulsifs;
- des comportements répétitifs à caractère compulsif.

Si vous remarquez ou si votre famille remarque que vous présentez des comportements inhabituels, parlez-en à votre médecin immédiatement.

Cancer de la peau (mélanome) : Des études menées auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson montrent que ces dernières pourraient courir un risque accru de mélanome, une forme de cancer de la peau, par rapport aux personnes ne souffrant pas de la maladie de Parkinson. On ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour la traiter. Votre médecin devra examiner régulièrement votre peau.

Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer : Vous ne devez pas prendre ONSTRYV si :

- vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. Votre médecin décidera si l'avantage de vous donner ONSTRYV l'emporte sur les risques pour le fœtus. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ONSTRYV, informez-en votre médecin.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. ONSTRYV peut passer dans le lait maternel.
- vous êtes en âge de procréer et n'utilisez pas de méthode de contraception fiable et efficace.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ONSTRYV :

NE prenez **PAS** ONSTRYV avec les médicaments suivants :

- autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), par exemple, le linézolide (utilisé pour traiter les infections bactériennes) et le bleu de méthylène (utilisé dans des tests de diagnostic);
- médicaments opioïdes (tels que la mépéridine, la méthadone, le propoxyphène, le tramadol ou le tapentadol);
- médicaments pour traiter la dépression (tels que les IRSN et les antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou triazolopyridiniques);
- dextrométhorphan (un médicament contre la toux en vente libre);
- cyclobenzaprine (un relaxant musculaire);
- millepertuis.

Vous ne devez pas prendre ONSTRYV avec les médicaments ou produits suivants :

- autres médicaments contre le rhume et la toux et décongestionnants, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance. Cela comprend les gouttes nasales, orales ou oculaires;
- aliments contenant de grandes quantités de tyramine (tels que les fromages vieillis).

Les médicaments suivants peuvent également interagir avec ONSTRYV :

- médicaments utilisés pour traiter un taux élevé de cholestérol (tels que la rosuvastatine, la pitavastatine et la pravastatine);
- ciprofloxacine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes);
- méthotrexate (un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer, le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde);

- topotécan (un médicament utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire);
- diclofénac (un médicament utilisé pour traiter l'arthrite);
- médicaments utilisés pour traiter le diabète (tels que le glyburide et la metformine);
- médicaments utilisés pour traiter les infections virales (tels que l'acyclovir et le ganciclovir).

Lorsque vous prenez ONSTRYV, évitez de manger certains aliments, tels que des fromages vieillis et des boissons riches en tyramine.

Comment prendre ONSTRYV?

Prenez ONSTRYV :

- à peu près à la même heure chaque jour avec de l'eau;
- avec ou sans nourriture.

Dose habituelle chez l'adulte : Prendre 1 comprimé une fois par jour.

Arrêt du traitement par ONSTRYV : N'arrêtez **PAS** soudainement de prendre ONSTRYV sans d'abord en parler à votre médecin. Votre médecin réduira votre dose lentement afin que vous ne ressentiez aucun effet secondaire.

Surdose

Si vous avez pris trop de comprimés d'ONSTRYV, vous pourriez présenter :

- une tension artérielle élevée;
- une baisse de la tension artérielle lorsque vous vous levez;
- des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas);
- de l'agitation;
- des nausées;
- des vomissements;
- des mouvements soudains involontaires (dyskinésie).

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'ONSTRYV, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre ONSTRYV, ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Sautez la dose manquée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

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

Lorsque vous prenez ONSTRYV, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- maux de tête;
- diminution de la sensibilité au toucher ou à la pression;
- sensation de picotement et d'engourdissement;
- nausées, vomissements, brûlures d'estomac, ballonnements et malaises gastriques;

- raideur musculaire;
- perte de poids;
- augmentation de la glycémie;
- augmentation des taux de cholestérol (LDL);
- infection urinaire;
- fièvre;
- douleur à la poitrine;
- difficultés à dormir;
- anxiété;
- cataracte (opacité du cristallin, la lentille naturelle de l'œil);
- perte de vision ou angle mort dans votre vision normale;
- tension artérielle élevée;
- tension artérielle basse ou chute de la tension artérielle lorsque vous vous levez;
- vertiges (étourdissements ou sensation que le monde tourne autour de vous).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Dyskinésie (mouvements soudains involontaires) : difficulté à effectuer des mouvements volontaires	✓		
Hypotension (tension artérielle faible) : sensation d'étourdissement ou d'évanouissement, en particulier lorsque vous vous levez d'une position couchée ou assise	✓		
Chutes	✓		
PEU FRÉQUENT			
Trouble de l'équilibre	✓		
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas	✓		
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fièvre, toux, nez qui coule, mal de gorge	✓		
Dystonie : contraction musculaire prolongée	✓		
Mélanome (cancer de la peau) : lésions cutanées anormales ou		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
nouvelles			
Comportement compulsif : besoin intense de jouer à des jeux d'argent, pulsions sexuelles accrues, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire et comportements alimentaires compulsifs		✓	
Toxicité de la sérotonine : une réaction qui peut provoquer des sensations d'agitation, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (supérieure à 38 °C) ou une rigidité des muscles.			✓
Envie de dormir, somnolence ou endormissement soudain sans signe précurseur		✓	
Syndrome malin des neuroleptiques : confusion, transpiration, rigidité musculaire, hyperthermie			✓
RARE Crise cardiaque : douleur à la poitrine souvent associée à une douleur à l'épaule ou à la mâchoire, à une sensation de constriction dans la région de la poitrine et à de la transpiration			✓
Crise hypertensive : hypertension artérielle sévère			✓
Pensées de mort ou suicidaires		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Entreposer à la température ambiante (15-30°C). Ne pas réfrigérer ni congeler. Protéger de l'humidité.

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

Pour en savoir plus sur ONSTRYV :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca), sur le site du fabricant www.valeopharma.com, en communiquant avec le fabricant par courriel à l'adresse info@valeopharma.com, ou encore en composant le 1-855-694-0151 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Valeo Pharma Inc.

Dernière révision : 16 décembre 2020