

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **VYALEV**^{MC}

solution de foslévodopa/foscarbidopa

Solution à 240 mg/mL de foslévodopa et à 12 mg/mL de foscarbidopa pour perfusion sous-cutanée

Agent antiparkinsonien

Code ATC : N04BA07

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :

3 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 263826

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
Aucune	S.O.

TABLE DES MATIÈRES

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

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 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	12
4.5 Dose omise.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Femmes qui allaitent	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	22
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.1	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	34
14.1	Études cliniques par indication	34
	Maladie de Parkinson	34
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	39
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		40
DIRECTIVES D'UTILISATION		51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VYALEV (solution de foslévodopa/foscarbidopa) est indiqué pour :

- le traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des hyperkinésies/dyskinésies invalidantes et graves, malgré un traitement optimisé par des associations d'antiparkinsoniens offertes sur le marché.

VYALEV ne doit être prescrit que par un neurologue expérimenté dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VYALEV chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité du traitement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

VYALEV est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la foslévodopa, à la lévodopa, à la foscarbidopa ou à la carbidopa, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- glaucome à angle fermé;
- signes cliniques ou biochimiques d'une maladie cardiovasculaire, vasculaire cérébrale, endocrinienne, rénale, hépatique, hématologique ou pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) non compensée;
- utilisation de VYALEV en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs et des inhibiteurs de la MAO A (IMAO A) sélectifs. L'administration de ces IMAO doit être interrompue au moins 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par VYALEV. VYALEV peut être administré en concomitance avec un inhibiteur de la MAO B (IMAO B) sélectif à la dose recommandée par le fabricant de ce dernier (p. ex. le chlorhydrate de sélégiline) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- lésions cutanées non diagnostiquées ou antécédents de mélanome étant donné que la lévodopa pourrait accélérer l'évolution d'un mélanome malin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#));

- administration concomitante d'une amine sympathomimétique (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- affections dans le traitement desquelles les médicaments ayant une activité adrénergique sont contre-indiqués (p. ex. phéochromocytome, hyperthyroïdie et syndrome de Cushing).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Accès de sommeil soudains

Les patients traités par la lévodopa ou par d'autres agents dopaminergiques ont rapporté des épisodes d'endormissement soudain durant leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'un véhicule, ce qui a parfois entraîné des accidents. Même si certains patients ont fait état de somnolence lors d'un traitement par la lévodopa, d'autres n'ont signalé aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et croient qu'ils étaient éveillés juste avant l'épisode d'endormissement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)

).

Les médecins doivent aviser les patients des cas rapportés d'accès de sommeil soudains tout en gardant à l'esprit que ces événements NE se sont PAS limités à la période d'instauration du traitement. Il faut également indiquer aux patients que des accès de sommeil soudains sont survenus sans signe avant-coureur et les interroger de façon spécifique au sujet des facteurs susceptibles d'augmenter le risque de somnolence lors d'un traitement par VYALEV, tels que la prise de médicaments concomitants ou la présence de troubles du sommeil. En raison des rapports de cas de somnolence et d'accès de sommeil soudains (qui n'ont pas nécessairement été précédés par de la somnolence) dans le cadre du traitement par la lévodopa, les médecins doivent aviser les patients des risques d'utiliser des machines dangereuses, y compris de conduire un véhicule, lorsqu'ils reçoivent VYALEV. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil soudains, les patients doivent communiquer immédiatement avec leur médecin.

Des épisodes d'endormissement soudain dans le cadre d'activités quotidiennes ont également été signalés par des patients recevant d'autres agents dopaminergiques; il est donc possible que la substitution de ces agents ne permette pas d'atténuer ces symptômes.

Bien que la réduction de la dose puisse diminuer le degré de somnolence, il n'existe pas suffisamment de données permettant d'établir qu'une réduction de la dose peut éliminer les épisodes d'endormissement durant les activités de la vie quotidienne.

À l'heure actuelle, la cause exacte de cette manifestation est inconnue. Il est notoire que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson présentent une altération de la structure du sommeil, ce qui entraîne une somnolence diurne excessive ou des accès de sommeil soudains, et que les agents dopaminergiques peuvent également causer de la somnolence.

- **Réactions et infections au point de perfusion**

Un pourcentage élevé de patients ont présenté des réactions et des infections au point de perfusion durant le programme de développement clinique et ce, à de multiples occasions pour certains patients. Chez quelques-uns, une cellulite ou un abcès au point de perfusion a entraîné un état septique qui a nécessité l'hospitalisation. L'état septique peut mettre la vie en danger, il faut donc le reconnaître et le traiter rapidement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Consulter le matériel d'information destiné aux patients (guide à l'intention des patients) pour connaître la bonne utilisation de VYALEV. Le guide peut être consulté au abbviecare.ca.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- VYALEV est administré par perfusion sous-cutanée continue, 24 heures par jour, à l'aide de la pompe à perfusion VYAFUSER^{MC}. Seule la pompe VYAFUSER doit être utilisée (consulter le mode d'emploi de la pompe pour de plus amples renseignements) avec du matériel approuvé, stérile et à usage unique (seringue, nécessaire à perfusion et adaptateur pour flacon) qui est fourni séparément. Veuillez consulter le mode d'emploi de la pompe VYAFUSER destiné aux professionnels de la santé et les directives d'utilisation relatives à la préparation de la solution VYALEV pour obtenir des renseignements supplémentaires sur le matériel connexe.
- VYALEV ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant la période d'optimisation de la dose et dans le cadre du traitement prolongé par VYALEV.
- En cas de démence soupçonnée ou diagnostiquée s'accompagnant d'un abaissement du seuil de confusion, la pompe doit être manipulée par le personnel infirmier ou par un aidant, et les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement par VYALEV doivent être réévalués.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Pour établir le débit de perfusion initial recommandé de VYALEV, il faut calculer la dose équivalente de lévodopa (DÉL) de tous les médicaments contenant de la lévodopa et des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) pris pendant la journée, puis la majorer pour tenir compte d'une administration sur 24 heures (voir [Instauration du traitement](#)). La dose peut être ajustée pour obtenir une réponse clinique qui maximise la période fonctionnelle en phase « ON » et réduit au minimum le nombre et la durée des épisodes « OFF » et des épisodes « ON » avec dyskinésie incommode. La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour réduire au minimum le risque d'effets indésirables. La dose quotidienne maximale recommandée de foslévodopa est de 6 000 mg (soit 25 mL de VYALEV par jour, ce qui équivaut à environ 4 260 mg de lévodopa par jour). Il est à noter qu'un nombre limité de patients ont reçu des doses quotidiennes supérieures à 4 000 mg de foslévodopa.

VYALEV remplace les médicaments contenant de la lévodopa et les inhibiteurs de la COMT. La prise concomitante d'agents antiparkinsoniens appartenant à d'autres classes médicamenteuses est possible, au besoin.

Instauration du traitement

Les patients choisis pour recevoir un traitement par VYALEV doivent être en mesure de comprendre le système d'administration du médicament et de l'utiliser, seuls ou avec l'assistance d'un aidant.

Les patients doivent recevoir une formation sur l'utilisation appropriée de VYALEV et du système d'administration (voir [4.4 Administration](#)) avant de commencer le traitement par VYALEV et après, au besoin.

L'instauration du traitement par VYALEV (par le prescripteur) se fait en 3 étapes :

- Étape 1 : Calculer la DÉL de tous les médicaments contenant de la lévodopa et des inhibiteurs de la COMT que prend le patient pendant qu'il est éveillé.
- Étape 2 : Déterminer le débit de perfusion horaire de VYALEV qui sera administré sur 24 heures.

- Étape 3 : Déterminer le volume de la dose de charge.

Étape 1 : Calculer la DÉL des médicaments contenant de la lévodopa que prend le patient pendant qu'il est éveillé

La quantité de lévodopa contenue dans toutes les préparations renfermant de la lévodopa utilisées par le patient pendant qu'il est éveillé (généralement 16 heures/jour) doit être convertie en DÉL au moyen du facteur de multiplication approprié (voir le **Tableau 1**); il faut ensuite additionner le produit de ces multiplications. Pour les besoins de ce calcul, il faut tenir compte uniquement des médicaments contenant de la lévodopa et des inhibiteurs de la COMT. Il ne faut pas inclure dans ce calcul la lévodopa utilisée en traitement de secours ou au besoin, ni tout autre médicament ou traitement antiparkinsonien, dont les médicaments qui sont pris en dehors des heures d'éveil (p. ex. pendant la nuit). Si un inhibiteur de la COMT est pris sur une période de 24 heures (peu importe la dose), un facteur de correction doit être appliqué à la somme de la DÉL (voir le **Tableau 1**).

Tableau 1. Calcul des doses équivalentes de lévodopa (DÉL)

Préparation contenant de la lévodopa	Facteur de multiplication de la dose
Libération immédiate, y compris suspension pour administration entérale (DUODOPA)	1
Libération progressive, libération contrôlée ou libération prolongée ¹	0,75
Si un inhibiteur de la COMT est utilisé, il faut multiplier par 1,33 la somme des DÉL obtenue ci-dessus ¹	

¹ La lévodopa contenue dans les préparations associant de la carbidopa, de la lévodopa et un inhibiteur de la COMT est considérée comme une substance à libération immédiate. Elle doit donc être incluse dans le calcul des DÉL provenant de toutes les autres sources avant de multiplier la somme obtenue par le facteur de correction propre aux inhibiteurs de la COMT (c.-à-d. il ne faut pas appliquer le facteur de correction propre aux inhibiteurs de la COMT à une seule DÉL).

DÉL : dose équivalente de lévodopa; COMT : catéchol-O-méthyl-transférase.

Étape 2 : Déterminer le débit de perfusion horaire de VYALEV qui sera administré sur une période de 24 heures

Consulter le **Tableau 2** pour connaître les débits de perfusion initiaux de VYALEV suggérés en fonction de la DÉL calculée à l'étape 1.

Le débit de perfusion horaire de VYALEV présenté dans le **Tableau 2** repose sur la prise d'une DÉL pendant la période d'éveil d'un patient, soit habituellement 16 heures (DÉL₁₆). Ce débit doit être utilisé sur une période de 24 heures.

Si la DÉL établie à l'étape 1 est basée sur une période d'éveil plus longue ou plus courte que 16 heures, la DÉL doit être ajustée en fonction d'une période d'éveil de 16 heures. Pour effectuer cet ajustement, il faut diviser la DÉL calculée à l'étape 1 par le nombre d'heures où le patient est habituellement éveillé, puis multiplier le résultat par 16. Il faut consulter ensuite le **Tableau 2** pour connaître les débits de perfusion suggérés de VYALEV.

Le débit de perfusion horaire déterminé à cette étape doit être entré comme débit de perfusion continue de base lors de la programmation de la pompe (consulter le mode d'emploi de la pompe pour obtenir de plus amples renseignements) et le médicament est administré sur une période de 24 heures.

Tableau 2. Débit de perfusion horaire suggéré au départ

DÉL₁₆ (DÉL établie à partir de tous les médicaments à prise orale contenant de la lévodopa administrés pendant la période d'éveil de 16 heures [mg])	Débit de perfusion horaire initial suggéré (mL/h)¹ de VYALEV sur une période de 24 heures
< 400	0,15
400 à 499	0,15 à 0,17
500 à 599	0,17 à 0,20
600 à 699	0,20 à 0,24
700 à 799	0,24 à 0,27
800 à 899	0,27 à 0,30
900 à 999	0,30 à 0,34
1 000 à 1 099	0,34 à 0,37
1 100 à 1 199	0,37 à 0,40
1 200 à 1 299	0,40 à 0,44
1 300 à 1 399	0,44 à 0,47
1 400 à 1 499	0,47 à 0,51
1 500 à 1 599	0,51 à 0,54
1 600 à 1 699	0,54 à 0,57
1 700 à 1 799	0,57 à 0,61
1 800 à 1 899	0,61 à 0,64
1 900 à 1 999	0,64 à 0,68
2 000 à 2 099	0,68 à 0,71
2 100 à 2 199	0,71 à 0,74
2 200 à 2 299	0,74 à 0,78
2 300 à 2 399	0,78 à 0,81
2 400 à 2 499	0,81 à 0,84
2 500 à 2 599	0,84 à 0,88
2 600 à 2 699	0,88 à 0,91
2 700 à 2 799	0,91 à 0,94
2 800 à 2 899	0,94 à 0,98
2 900 à 2 999	0,98 à 1,01
3 000 à 3 099	1,01 à 1,04
> 3 100	1,04

¹ Le débit de perfusion horaire est calculé au moyen de la formule suivante, où X représente le nombre d'heures d'éveil du patient utilisé pour déterminer la DÉL (p. ex., X = 16 dans le tableau ci-dessus).

$$\text{Débit de perfusion horaire (mL/h)} = [(\text{DÉL} \cdot 0,92 \times 1,41) / 240] / X$$

Hypothèses utilisées pour établir le « débit de perfusion horaire initial suggéré de VYALEV » :

- Les DÉL quotidiennes totales sur 16 heures sont majorées de 50 % pour tenir compte de l'administration sur 24 heures.
- La biodisponibilité de la foslévodopa administrée par voie sous-cutanée est 8 % supérieure à celle de la lévodopa absorbée par voie entérale.
- Le rapport de poids moléculaire entre la foslévodopa et la lévodopa est de 1,41:1.
- Un millilitre de VYALEV contient 240 mg de foslévodopa et 12 mg de foscarbidopa.
- La plupart des patients atteints de la maladie de Parkinson sont traités par des médicaments à prise orale pendant qu'ils sont éveillés (habituellement pendant une période de traitement de 16 heures par jour); une fois que la quantité de foslévodopa requise pendant la période de 16 heures est calculée, on la divise par 240 mg pour déterminer le nombre de millilitres nécessaires sur la période de 16 heures, puis on divise le résultat par 16 heures pour établir le débit de perfusion horaire.

DÉL : dose équivalente de lévodopa.

Étape 3 : Déterminer le volume de la dose de charge

Une dose de charge peut être administrée immédiatement avant le début de la perfusion, afin d'obtenir rapidement la maîtrise des symptômes, lorsque le traitement par VYALEV est amorcé pendant une période « OFF » (ou si la pompe a été éteinte pendant plus de 3 heures). Si la dose de charge est administrée, elle doit correspondre le plus possible à la DÉL contenue dans la première dose matinale que prenait le patient dans le cadre de son traitement antiparkinsonien avant qu'il amorce le traitement par VYALEV. Les doses de charge peuvent être administrées au moyen de la pompe ou par voie orale sous forme de comprimés de l'association lévodopa/carbidopa à libération immédiate.

Le **Tableau 3** présente le volume recommandé (mL) pour la dose de charge de VYALEV à programmer dans la pompe (consulter le mode d'emploi de la pompe pour de plus amples renseignements) et la quantité correspondante de lévodopa à libération immédiate (mg), peu importe l'inhibiteur de la dopa-décarboxylase administré en concomitance.

Tableau 3. Détermination du volume recommandé pour la dose de charge de VYALEV

Volume recommandé (mL) pour la dose de charge à programmer dans la pompe ¹	Quantité correspondante approximative de lévodopa (mg)
0,6	100
0,9 à 1,2	150 à 200
1,5 à 1,8	250 à 300
2,0	350

¹ 0,1 mL de VYALEV contient 24 mg de foslévodopa (équivalent à environ 17 mg de lévodopa). La pompe peut administrer une dose de charge allant de 0,1 mL à un maximum de 3,0 mL, par paliers de 0,1 mL.

Optimisation de la dose et dose d'entretien

Le professionnel de la santé peut ajuster le débit de perfusion horaire afin d'obtenir une réponse clinique optimale chez le patient. La perfusion doit être administrée de façon continue chaque jour pendant une période de 24 heures. Le professionnel de la santé peut programmer et activer 2 autres débits de perfusion horaire (faible/élevé) s'il le souhaite. Tous les débits de perfusion peuvent être ajustés par paliers de 0,01 mL/h (soit l'équivalent d'environ 1,7 mg de lévodopa/heure) et ne doivent pas dépasser 1,04 mL/h (soit l'équivalent d'environ 177 mg de lévodopa/heure ou d'environ 4 260 mg de lévodopa par jour [6 000 mg de foslévodopa par jour]). L'accès à la fonction de configuration des doses de la pompe est verrouillé pour éviter que les patients apportent eux-mêmes des changements aux débits préprogrammés ou à la fonction d'administration de doses supplémentaires.

VYALEV peut être administré seul ou, au besoin, en concomitance avec d'autres médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson, selon le jugement du professionnel de la santé. Une réduction de la dose des autres médicaments antiparkinsoniens concomitants, suivie d'un ajustement de la posologie de VYALEV, peut être envisagée durant la perfusion de VYALEV.

Autres débits et doses supplémentaires

Autres débits

La pompe permet aussi de programmer 2 autres débits de perfusion (faible/élevé). Le professionnel de la santé doit les programmer à l'avance, et les patients peuvent les choisir pour tenir compte des variations des besoins relatifs aux capacités fonctionnelles, p. ex. diminution de la dose la nuit ou augmentation de la dose en cas d'activité intense et prolongée (consulter le mode d'emploi de la pompe pour de plus amples renseignements).

Doses supplémentaires

Si la fonction de dose supplémentaire est activée par le professionnel de la santé, le patient peut s'administrer une dose supplémentaire pour prendre en charge des symptômes aigus associés à une période « OFF » durant la perfusion continue. Il y a 5 options possibles (voir le **Tableau 4**). Cette fonction permet l'administration de 1 dose de plus par heure. Si le patient s'administre 5 doses supplémentaires ou plus pendant la période de traitement de 24 heures par jour, il faut envisager de revoir le débit de perfusion continue de base. Le professionnel de la santé peut activer cette fonction et programmer le temps minimum écoulé entre les doses supplémentaires. Le patient ne peut pas modifier ces paramètres de programmation (consulter le mode d'emploi de la pompe pour obtenir de plus amples renseignements sur la programmation de la fonction de dose supplémentaire).

Tableau 4. Doses supplémentaires possibles de VYALEV

Volume de VYALEV (mL)	Doses équivalentes de lévodopa (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Surveillance du traitement

Une diminution soudaine ou inhabituelle de la réponse au traitement pourrait être le signe d'une obstruction/d'un blocage du dispositif (pompe ou nécessaire à perfusion) ou d'un autre problème lié au dispositif, et doit faire l'objet d'une vérification.

Ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

VYALEV est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou biochimiques de maladie hépatique ou rénale non compensée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le comportement pharmacocinétique de VYALEV n'a pas été établi chez les sujets présentant une insuffisance rénale et (ou) hépatique.

Aucune étude n'a été réalisée sur le comportement pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. La posologie de VYALEV est personnalisée par ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (correspondant aux concentrations plasmatiques de lévodopa et de carbidopa individuellement optimisées). Par conséquent, les effets possibles d'une insuffisance hépatique ou rénale sur les concentrations de lévodopa et de carbidopa sont pris en compte indirectement durant l'ajustement posologique. L'ajustement posologique doit être réalisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans)

Une expérience adéquate a été acquise quant à l'utilisation de VYALEV chez les patients âgés. Les recommandations posologiques présentées ci-dessus reflètent les données cliniques obtenues dans le cadre de cette expérience (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

4.4 Administration

VYALEV est administré par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen. Le point de perfusion doit être situé à au moins 5 cm du nombril. Il convient d'utiliser une technique aseptique durant la préparation et l'administration de VYALEV (consulter les directives d'utilisation sur la préparation de la solution VYALEV). Le nécessaire à perfusion (canule) peut rester en place pendant un maximum de 3 jours lorsque VYALEV est administré en perfusion continue. Il faut changer de point de perfusion et utiliser un nouveau nécessaire à perfusion au moins tous les 3 jours. Il est recommandé que les nouveaux points de perfusion soient situés à au moins 2,5 cm des points utilisés au cours des 12 jours précédents. Il ne faut pas effectuer la perfusion de VYALEV à un endroit où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée au toucher. Pour l'administration de VYALEV, seule la pompe à perfusion VYAFUSER doit être utilisée (consulter le mode d'emploi de la pompe pour de plus amples renseignements) avec du matériel approuvé, stérile et à usage unique (seringue, nécessaire à perfusion et adaptateur pour flacon). Les patients doivent recevoir une formation sur l'utilisation appropriée de VYALEV et du système d'administration (pompe, flacon de solution, adaptateur pour flacon, seringue, nécessaire à perfusion, accessoires de transport, pile rechargeable et chargeur) avant le début du traitement par VYALEV et au besoin, par la suite. Il faut aviser le patient de consulter un professionnel de la santé si un signe inhabituel quelconque (rougeur, douleur, enflure) apparaît ou s'aggrave au point de perfusion.

Le médicament doit être conservé et manipulé conformément aux directives indiquées dans la section [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#) et dans les [DIRECTIVES D'UTILISATION –Préparation de la solution](#) .

4.5 Dose omise

En général, il faut éviter d'interrompre soudainement le traitement par VYALEV ou d'en réduire rapidement la dose sans administrer un traitement dopaminergique de rechange (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Ne prenez pas votre douche ni votre bain et ne nagez pas avec la pompe. L'administration de VYALEV peut être interrompue pendant de courtes périodes sans que d'autres mesures soient prises, par exemple lorsque le patient prend une douche. Si l'interruption dure plus de 1 heure, il faut utiliser un nouveau nécessaire à perfusion (tubulure et canule) et choisir un autre point de perfusion. Si la perfusion a été interrompue pendant plus de 3 heures, le patient peut s'auto-administrer une dose de charge (si la fonction a été activée par le professionnel de la santé) pour rétablir rapidement la maîtrise des symptômes. Il faut remplacer le nécessaire à perfusion et changer de point de perfusion si l'adhésif se détache.

Si le traitement par VYALEV est interrompu pendant une période prolongée (> 24 heures) ou arrêté de façon permanente, le professionnel de la santé doit déterminer le traitement dopaminergique de rechange qui convient (p. ex. association lévodopa/carbidopa administrée par voie orale). Le traitement par VYALEV peut être repris en tout temps; il suffit de suivre les directives sur l'instauration du traitement par VYALEV (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Instauration du traitement](#)).

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage de VYALEV, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

Les symptômes les plus fréquents d'un surdosage par l'association lévodopa/carbidopa sont la dystonie et la dyskinésie. Le blépharospasme peut constituer un signe précoce de surdosage.

Le traitement d'un surdosage aigu de VYALEV est le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa. Cependant, la pyridoxine n'a aucun effet sur l'inversion de l'action de VYALEV. Il convient de procéder à une surveillance électrocardiographique, et le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif afin de déceler le développement d'arythmies cardiaques; le cas échéant, un traitement antiarythmique approprié doit être instauré. Il faut aussi surveiller les patients pour déceler une hypotension. La possibilité que d'autres médicaments aient été pris en concomitance avec VYALEV doit être envisagée.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
sous-cutanée	solution/240 mg de foslévodopa et 12 mg de foscarbidopa par mL	Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau stérile pour préparations injectables

La solution VYALEV est offerte dans un flacon de verre unidose qui contient environ 10 mL de solution.

Le bouchon en caoutchouc du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Le matériel de perfusion approuvé stérile et à usage unique (seringue, nécessaire à perfusion et adaptateur pour flacon) est fourni séparément.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

VYALEV doit être administré avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire grave, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de convulsions.

Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant la période d'optimisation de la dose et dans le cadre du traitement prolongé par VYALEV.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de VYALEV à la baisse afin d'éviter la survenue de dyskinésies causées par la lévodopa et (ou) d'autres effets indésirables.

La teneur en sodium de VYALEV est élevée; il contient 42,4 mg (environ 1,84 mmol) de sodium par millilitre, soit 2,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). La dose quotidienne maximale de VYALEV représente 54 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. Il convient de tenir compte de ces données, particulièrement chez les patients qui suivent un régime alimentaire faible en sel (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)**Insuffisance rénaleInsuffisance rénaleInsuffisance rénaleInsuffisance rénaleInsuffisance rénaleInsuffisance rénaleInsuffisance rénale**).

Cancérogenèse et mutagenèse

VYALEV contient de l'hydrazine, un produit de dégradation de la carbidopa qui peut être génotoxique et possiblement cancérigène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La dose quotidienne médiane de VYALEV est d'environ 2 541 mg/jour de foslévodopa et d'environ 127 mg/jour de foscarbidopa. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 000 mg de foslévodopa et de 300 mg de foscarbidopa. Ces doses contiennent de l'hydrazine à une concentration médiane pouvant atteindre 0,2 mg/jour et à une concentration maximale de 0,5 mg/jour. La portée clinique de cette exposition à l'hydrazine est

inconnue.

Appareil cardiovasculaire

Chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou qui ont des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires, la fonction cardiaque doit être surveillée minutieusement durant la période initiale d'ajustement posologique.

VYALEV peut provoquer une hypotension orthostatique et doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles de causer une hypotension orthostatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#) [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La lévodopa et la carbidopa peuvent entraîner des étourdissements et de l'hypotension orthostatique. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Les patients traités par la lévodopa ou par d'autres agents dopaminergiques ont rapporté des épisodes d'endormissement soudain durant leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'un véhicule motorisé, ce qui a parfois entraîné des accidents. Même si certains patients se sont plaints de somnolence lors d'un traitement par la lévodopa, d'autres n'ont signalé aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et croient qu'ils étaient éveillés juste avant l'épisode d'endormissement.

Il faut mettre en garde les patients contre les accès de sommeil soudains et le risque d'utiliser des machines dangereuses, y compris de conduire un véhicule motorisé, pendant le traitement par VYALEV. Il faut aviser les patients traités par VYALEV qui présentent une somnolence et (ou) des épisodes d'endormissement soudain de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'accomplir des activités (p. ex. utiliser des machines) pendant lesquelles une altération de la vigilance pourrait les exposer, ou exposer d'autres personnes, à un risque de blessure grave ou de décès, jusqu'à ce que ces épisodes d'endormissement récurrents ou ces problèmes de somnolence aient disparu.

Surveillance et examens de laboratoire

Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant la période d'optimisation de la dose et dans le cadre du traitement prolongé par VYALEV.

Chez les patients qui reçoivent un traitement antihypertenseur, la tension artérielle doit être surveillée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les concentrations plasmatiques de vitamine B₁₂, de vitamine B₆, d'homocystéine, d'acide méthylmalonique et d'acide folique doivent être déterminées au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par VYALEV (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polyneuropathie](#) [Polyneuropathie](#) [Polyneuropathie](#)).

Système nerveux

VYALEV doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions, d'affections associées à des convulsions ou dont le seuil épiléptogène est bas.

Polyneuropathie

Des cas de polyneuropathie ont été signalés chez des patients traités par des associations de lévodopa/carbidopa, dont VYALEV. Chez les patients traités par VYALEV, les cas de polyneuropathie correspondaient généralement à une neuropathie périphérique, à une diminution de la perception des vibrations, à une névralgie, à des troubles sensoriels et à une perte sensorielle. Les symptômes signalés peuvent comprendre de l'engourdissement, des picotements, une diminution des sensations, de la faiblesse et de la douleur dans les jambes, les mains, les pieds et les extrémités. Des carences en acide folique, en vitamine B₁₂ et en vitamine B₆ ainsi qu'un taux élevé d'homocystéine peuvent être associés à la polyneuropathie.

Avant l'instauration du traitement par VYALEV et à intervalles réguliers par la suite, les médecins doivent vérifier si le patient présente des antécédents ou des signes de polyneuropathie ou s'il a des facteurs de risque connus (p. ex. carences en vitamine B₁₂ et (ou) en vitamine B₆, diabète sucré, hypothyroïdie). Dans le cas des patients ayant une polyneuropathie préexistante, les bienfaits du traitement par VYALEV doivent être évalués avec soin par rapport aux risques, y compris le risque de perturbation de la mobilité. Les patients présentant des symptômes de neuropathie périphérique et de faibles concentrations plasmatiques de vitamine B₆ et (ou) de vitamine B₁₂, ou encore des concentrations élevées d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique pourraient tirer profit de la prise de suppléments de vitamines. Les médecins doivent évaluer soigneusement si un ajustement posologique est justifié et soupeser les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le traitement par VYALEV ne doit pas être arrêté brusquement. Un groupe de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, comprenant rigidité musculaire, augmentation de la température corporelle, changements psychiques (p. ex. agitation, confusion, coma) et élévation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été signalé lors de l'arrêt brusque d'un traitement par des médicaments antiparkinsoniens. Des cas de rhabdomyolyse secondaire à un syndrome malin des neuroleptiques ou de dyskinésies graves ont été rarement observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients doivent être surveillés étroitement lorsque la dose de l'association lévodopa/carbidopa est soudainement réduite ou le traitement interrompu, surtout si le patient est traité par des antipsychotiques. En présence de ces symptômes, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale et être hospitalisé, au besoin, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. Cela pourrait inclure la reprise du traitement par VYALEV après une évaluation appropriée de l'état de santé du patient.

Fonction visuelle

VYALEV est contre-indiqué chez les patients atteints de glaucome à angle fermé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patients atteints de glaucome à angle ouvert chronique peuvent être traités par VYALEV avec prudence, à condition que la pression intraoculaire soit convenablement maîtrisée et que le patient soit étroitement surveillé afin de détecter tout changement de la pression intraoculaire.

Fonctions mentale et psychique

La prudence est de mise chez les patients qui souffrent ou ont déjà souffert de psychose.

L'administration concomitante d'antipsychotiques ayant des propriétés inhibitrices des récepteurs de la dopamine, notamment les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, impose la prudence. Les patients recevant ces médicaments doivent être surveillés de près afin de déceler une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dépression

Tous les patients traités par VYALEV doivent être étroitement surveillés afin de déceler l'apparition d'altérations de l'état mental, de dépression avec tendances suicidaires et d'autres troubles mentaux graves.

Hallucinations

Les hallucinations sont un effet secondaire connu des agents dopaminergiques, dont VYALEV. Des hallucinations et une psychose ont été signalées plus fréquemment chez les sujets ayant reçu des agonistes de la dopamine et (ou) d'autres médicaments dopaminergiques contenant de la lévodopa en concomitance, tant chez les sujets traités par VYALEV (14,9 %) que chez ceux ayant reçu un traitement par voie orale (3,0 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Une réévaluation du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Contrôle des impulsions, comportements compulsifs et syndrome de dysrégulation dopaminergique

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les aidants doivent être informés du fait que des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions, entre autres, jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, boulimie et hyperphagie compulsive, ont été rapportés chez des patients ayant reçu des agonistes de la dopamine et (ou) d'autres traitements dopaminergiques pour la maladie de Parkinson, y compris VYALEV.

Des données sur l'innocuité provenant de sources variées, y compris de la littérature, d'études cliniques et d'analyses réalisées après la commercialisation, ont fait état d'un comportement de dépendance chez les patients qui recevaient un traitement de substitution dopaminergique (souvent appelé « syndrome de dysrégulation dopaminergique »), consistant à prendre des doses supérieures à celles qui sont nécessaires pour maîtriser les symptômes moteurs. Les patients et les aidants doivent être avisés de l'importance de respecter les directives posologiques du médecin.

Étant donné que les patients pourraient ne pas considérer ces comportements comme anormaux, il est important que le médecin demande expressément aux patients et aux aidants s'il y a eu des changements de comportements. Une réévaluation du traitement, y compris une réduction de la dose, est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Appareil cutané

Réactions et infections au point de perfusion

Des réactions et des infections au point de perfusion ont été signalées chez des patients traités par VYALEV. Lors des études cliniques, les manifestations au point de perfusion ont été les effets indésirables le plus souvent signalés, mais aussi ceux qui ont mené le plus souvent à l'abandon de l'étude (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les infections graves ont entraîné chez quelques sujets des complications généralisées, comme un état septique, ayant nécessité une hospitalisation. Il est donc recommandé de surveiller étroitement la survenue de réactions et d'infections au point de perfusion. Il faut conseiller au patient de consulter un professionnel de la santé dès l'apparition ou l'aggravation d'un signe inhabituel quelconque au point de perfusion (rougeur, douleur, enflure). Il est recommandé d'utiliser des techniques aseptiques lors de l'emploi de ce médicament et d'effectuer une rotation plus fréquente (le nécessaire de perfusion doit être remplacé au moins tous les 3 jours) des points de perfusion afin de réduire le risque d'infection. Les nouveaux points de perfusion devraient en outre être situés à au moins 2,5 cm des points utilisés au cours des 12 jours précédents (voir [4.4 Administration](#) et le guide à l'intention des patients). Chez certains

patients, une réduction de la dose a permis de réduire l'apparition de manifestations au point de perfusion.

Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé (de 2 à environ 6 fois plus élevé) de mélanome que la population générale. Il a été impossible de déterminer si ce risque accru est associé à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Par conséquent, il est conseillé aux patients et à leurs professionnels de la santé de surveiller fréquemment et de façon régulière l'apparition de mélanomes pendant le traitement par VYALEV, quelle qu'en soit l'indication. Idéalement, des examens périodiques de la peau doivent être faits par un spécialiste (comme un dermatologue).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données évaluant l'utilisation de VYALEV chez les femmes enceintes. Des études sur la lévodopa et la carbidopa chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, dont des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Le risque pour l'humain n'est pas connu.

L'emploi de VYALEV n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive, à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La lévodopa et possiblement ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Des données montrent que la lactation est inhibée durant le traitement par la lévodopa.

On ignore si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Des études effectuées chez les animaux ont montré que la carbidopa est excrétée dans le lait maternel.

Il n'y a pas suffisamment d'information sur les effets de VYALEV ou de ses métabolites chez les nouveau-nés et les nourrissons. VYALEV ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VYALEV chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité (voir [1.2 Personnes âgées](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) observés chez les patients exposés à VYALEV dans le cadre des études cliniques de phase III étaient les réactions et les infections au point de perfusion (érythème, nodule, cellulite, œdème et douleur), les hallucinations et les chutes (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Réactions et infections au point de perfusion; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hallucinations](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Étude clinique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec médicament de référence d'une durée de 12 semaines (M15-736)

Dans une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec médicament de référence d'une durée de 12 semaines (M15-736), 141 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ont été inscrits. De ce nombre, 74 patients ont reçu VYALEV en association avec un placebo administré par voie orale et 67 patients ont reçu une préparation de carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale en association avec une solution placebo administrée par perfusion sous-cutanée continue (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables survenus en cours de traitement considérés comme étant liés au médicament ont été signalés chez 70,3 % des patients traités par VYALEV et chez 22,4 % des patients ayant reçu l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale. Des effets indésirables survenus en cours de traitement ayant mené à l'abandon de l'étude ont été signalés par 21,6 % des patients traités par VYALEV et par 1,5 % des patients ayant reçu l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale. Les effets indésirables les plus fréquents survenus en cours de traitement et ayant mené à l'abandon de l'étude étaient liés aux réactions et infections au point de perfusion. La majorité de ces effets n'étaient pas graves et sont apparus au cours des 4 premières semaines du traitement à l'étude.

Le **Tableau 6** présente les effets indésirables survenus chez au moins 3 % des patients ayant reçu VYALEV dans l'étude M15-736.

Tableau 6. Effets indésirables observés dans l'étude M15-736, qui portait sur l'utilisation de VYALEV chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé

	VYALEV + placebo administré par voie orale n = 74 (%)	Association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale + placebo administré par perfusion sous-cutanée n = 67 (%)
Réaction au point de perfusion ¹	62,2	7,5
Infection au point de perfusion ²	28,4	3,0
Hallucinations ³	12,2	1,5
Dyskinésie	10,8	6,0
Phénomène « ON-OFF »	8,1	0
Chute	8,1	17,9
Trouble de l'équilibre	5,4	0
Constipation	5,4	0
Enflure périphérique	5,4	0
Étourdissements	4,1	4,5
Anxiété	4,1	4,5
Nausées	4,1	3,0
Éruption cutanée	4,1	3,0
Agitation	4,1	1,5
Insomnie	4,1	1,5
Trouble psychotique ⁴	4,1	1,5
Dyspnée	4,1	0

¹ Le terme réactions au point de perfusion comprend les termes suivants : érythème au point de perfusion, douleur au point de perfusion, œdème au point de perfusion, nodule au point de perfusion, ecchymose au point de perfusion, hémorragie au point de perfusion, induration au point de perfusion, prurit au point de perfusion, papule au point de perfusion, réaction au point de perfusion, extravasation au point de perfusion, inflammation au point de perfusion, masse au point de perfusion, chaleur au point de perfusion, hématome au point de perfusion, pâleur au point de perfusion, éruption cutanée au point de perfusion et enflure au point de perfusion.

² Le terme infections au point de perfusion comprend les termes suivants : cellulite au point de perfusion, infection au point de perfusion et abcès au point de perfusion.

³ Le terme hallucinations comprend les termes suivants : hallucinations, hallucinations visuelles et hallucinations olfactives.

⁴ Le terme trouble psychotique comprend les termes suivants : trouble psychotique, idées délirantes et paranoïa.

Études ouvertes à long terme

Trois études ouvertes sont en cours pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de VYALEV pendant 52 semaines (M15-741) ou 96 semaines (M20-098; étude de prolongation des études M15-736 et M15-737; prolongation de l'étude M15-741) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Des effets indésirables survenus en cours de traitement ont été rapportés chez 87,0 % des patients ayant participé à l'une des 3 études ouvertes. La majorité de ces effets étaient sans gravité (64,2 %) et d'intensité légère ou modérée (64,5 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 22,8 % des patients, l'abcès au point de perfusion, la cellulite au point de perfusion, la maladie de Parkinson, les hallucinations et les troubles psychotiques ayant été signalés chez ≥ 2 % des patients. Des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement par le médicament à l'étude ont été signalés chez 22,2 % des patients. Les types d'effets indésirables étaient généralement semblables et correspondaient à ceux figurant dans les données relatives à l'innocuité de l'étude M15-736, les effets indésirables survenus en cours de traitement les plus fréquents ayant été les manifestations au point de perfusion (érythème, cellulite, nodule, douleur, œdème), les chutes et les hallucinations. À l'exception des effets indésirables au point de perfusion survenus en cours de traitement, le profil d'innocuité à long terme de VYALEV, dont les effets indésirables signalés et la variation des valeurs de laboratoire, des signes vitaux et des électrocardiogrammes, est généralement similaire à celui des médicaments associant la lévodopa et la carbidopa.

Réactions et infections au point de perfusion

Des réactions et des infections au point de perfusion, fréquemment observées avec les perfusions sous-cutanées, ont été signalées avec VYALEV dans les études cliniques. La majorité de ces infections étaient sans gravité, d'intensité légère ou modérée, et se sont résolues avec ou sans antibiothérapie et (ou) incision et drainage. Chez plusieurs patients, plus d'une réaction/infection a été signalée au point de perfusion. Trois patients ayant signalé des infections au point de perfusion ont présenté une complication d'état septique ayant mené à l'hospitalisation. Il faut surveiller tout changement cutané au point de perfusion qui pourrait indiquer une infection possible, comme une rougeur accompagnée de chaleur, d'enflure, de douleur, et la décoloration de la peau à la pression du doigt. L'emploi de ce médicament commande le recours à des techniques aseptiques. Il convient d'envisager de changer de point de perfusion plus souvent que tous les 3 jours et d'utiliser un nouveau nécessaire à perfusion lorsqu'on remarque des changements cutanés. Tout nouveau point de perfusion doit être situé à au moins 2,5 cm des points utilisés au cours des 12 jours précédents (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Réactions et infections au point de perfusion; 4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés chez moins de 3 % des patients, mais chez plus de 5 patients de l'analyse des données groupées des 4 études de phase III. Le lien de causalité avec VYALEV ou l'association lévodopa/carbidopa n'a pas été établi dans tous les cas.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	vertiges;
Troubles gastro-intestinaux :	distension abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, vomissements;
Troubles généraux et affections au point d'administration :	fatigue, œdème périphérique, enflure périphérique;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	carence en vitamine B ₆ ;
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	arthralgie, spasmes musculaires, arthrose, douleur dans les extrémités;
Troubles du système nerveux :	trouble de l'équilibre, trouble cognitif, étourdissements posturaux, dystonie, phénomène de blocage;
Troubles psychiatriques :	état confusionnel, dépression, trouble du contrôle des impulsions, crise de panique;
Troubles rénaux et urinaires :	incontinence urinaire;
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	éruptions cutanées;
Troubles vasculaires :	hypertension, hypotension.

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

Données d'études cliniques

Les anomalies suivantes des résultats aux épreuves de laboratoire ont été signalées dans le cadre du traitement par l'association lévodopa/carbidopa et doivent être prises en compte lors du traitement des patients par VYALEV : hausses du taux d'azote uréique sanguin, des phosphatases alcalines, de l'aspartate aminotransférase (AST)/de la transaminase glutamique-oxaloacétique sérique (SGOT), de l'alanine aminotransférase (ALT)/de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), de la lactate déshydrogénase (LDH), de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique et du résultat positif au test de Coombs, et baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

La présence de leucocytes, de bactéries et de sang a été décelée dans l'urine.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables additionnels suivants ont été observés avec des médicaments dopaminergiques et pourraient se produire avec VYALEV.

- Syndrome de dysrégulation dopaminergique et réaction anaphylactique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- VYALEV ne doit pas être utilisé en concomitance avec des IMAO non sélectifs et des IMAO A. L'administration de ces IMAO doit être interrompue au moins 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par VYALEV (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- VYALEV ne doit pas être administré en concomitance avec une amine sympathomimétique (p. ex. épinephrine, norépinephrine, isoprotérenol) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée avec VYALEV. Les interactions suivantes sont connues de l'association lévodopa/carbidopa.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament ou classe concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs	É	Interaction pharmacodynamique	De rares cas d'effets indésirables, notamment d'hypertension artérielle et de dyskinésie, sont survenus après l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'associations lévodopa/carbidopa.
Antihypertenseurs	É	Interaction pharmacodynamique	Des cas d'hypotension orthostatique symptomatique sont survenus lorsque des associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase ont été ajoutées au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'antihypertenseur.

Médicament ou classe concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT)	É, T	↓ de la clairance de la lévodopa	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la COMT et de VYALEV peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. La posologie de VYALEV peut nécessiter un ajustement.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	É, T	Interaction pharmacodynamique	Les IMAO sont contre-indiqués chez les patients traités par VYALEV, à l'exception des IMAO B sélectifs. L'usage concomitant de sélégiline et de l'association lévodopa/carbidopa a été associé à une hypotension orthostatique grave.
Autres médicaments : antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains antipsychotiques, p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone ainsi que certains antiémétiques, p. ex. métoclopramide), benzodiazépines, isoniazide, phénytoïne et papavérine	É, T	↓ des effets thérapeutiques de la lévodopa	Les patients recevant ces médicaments en concomitance avec VYALEV doivent être surveillés étroitement afin de déceler une éventuelle diminution de la réponse thérapeutique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome malin des neuroleptiques et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique).
Agents sympathomimétiques (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol ou amphétamine)	É, T	Interaction pharmacodynamique	VYALEV ne doit pas être administré en concomitance avec un agent sympathomimétique qui stimule le système nerveux sympathique, car la lévodopa peut potentialiser les effets cardiovasculaires (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Si l'administration concomitante s'impose, il est essentiel de surveiller étroitement la fonction cardiovasculaire et il faudra peut-être réduire la dose de l'agent sympathomimétique.

Médicament ou classe concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP1A2) (p. ex. fluvoxamine, clozapine, caféine, théophylline, duloxétine, mélatonine)	T	La foscarbidopa est reconnue in vitro comme un inducteur potentiel de la CYP1A2. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée pour évaluer la pertinence clinique de cette activité.	La prudence est de mise lorsque VYALEV est prescrit en association avec des substrats sensibles de la CYP1A2.
Substrats des transporteurs d'influx rénaux	T	L'inhibition possible par la foslévodopa de l'activité des transporteurs favorisant l'extrusion des médicaments et des toxines (MATE) MATE1 et MATE2K n'a pas été entièrement évaluée in vitro et la possibilité d'un effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition de ces substrats ne peut être exclue.	La prudence est de mise.

Légende : É = étude de cas; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Comme VYALEV est administré par voie sous-cutanée, il contourne l'estomac et l'intestin. On ne s'attend donc pas à ce que les aliments influent sur l'absorption de VYALEV ou qu'ils modifient l'exposition générale à la lévodopa ou la carbidopa.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

L'association lévodopa/carbidopa, et par conséquent VYALEV, peut donner lieu à un résultat faussement positif lorsque les cétones urinaires sont testées à l'aide d'une bandelette réactive; cette

réaction n'est pas modifiée lorsque l'échantillon d'urine est porté à ébullition. L'utilisation des méthodes basées sur la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs pour la glycosurie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VYALEV est une association de promédicaments composée de monophosphate de lévodopa et de monophosphate de carbidopa (foslévodopa et foscarbidopa). La foslévodopa et la foscarbidopa sont converties en lévodopa et en carbidopa par des phosphatases alcalines ubiquistes. La lévodopa, un précurseur métabolique de la dopamine, traverse la barrière hémato-encéphalique et soulage les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa en dopamine, ce qui a pour conséquence que de plus grandes quantités de lévodopa sont disponibles pour être transportées vers le cerveau et transformées en dopamine. Le traitement d'association par la lévodopa et la carbidopa réduit la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir les bienfaits thérapeutiques optimaux ainsi que la fréquence des effets secondaires de la lévodopa, tels que les nausées, les vomissements et les arythmies cardiaques attribuées à l'exposition à des concentrations élevées de dopamine périphérique associées aux doses élevées de lévodopa.

10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des hyperkinésies/dyskinésies invalidantes et graves malgré un traitement optimisé par des associations d'antiparkinsoniens offertes sur le marché, l'administration continue de VYALEV permet de maintenir les concentrations plasmatiques de lévodopa plus constantes à l'intérieur de la zone thérapeutique optimale du patient. Une moins grande variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa devrait procurer une stimulation continue plutôt qu'intermittente des récepteurs dopaminergiques cérébraux.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8. Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de l'association foslévodopa/foscarbidopa chez des participants en bonne santé après l'administration sous-cutanée d'une dose en bolus

Paramètres pharmacocinétiques (unités)	Association foslévodopa/foscarbidopa ¹	
	Lévodopa	Carbidopa
C_{max}^2 (ng/mL)	376 (393, 33)	246 (253, 27)
T_{max}^3 (h)	1,3 (1,0 à 2,0)	1,5 (1,0 à 2,0)
ASC_t^2 (ng•h/mL)	1 330 (1 360, 22)	918 (947, 25)
ASC_{∞}^2 (ng•h/mL)	1 370 (1 400, 22)	975 (1 000, 23)
$t_{1/2}^4$ (h)	1,78 (0,174)	2,10 (0,408)

Paramètres pharmacocinétiques (unités)	Association foslévodopa/foscarbidopa ¹	
	Lévodopa	Carbidopa

¹ Dose de foscarbidopa/foslévodopa en bolus administrée par de voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen au moyen d'une pompe à perfusion à raison de 25/100 mg l'association foscarbidopa/foslévodopa pendant une minute.

² Moyenne géométrique (moyenne, CV en %).

³ Médiane (minimum; maximum).

⁴ Moyenne harmonique (pseudo-écart-type).

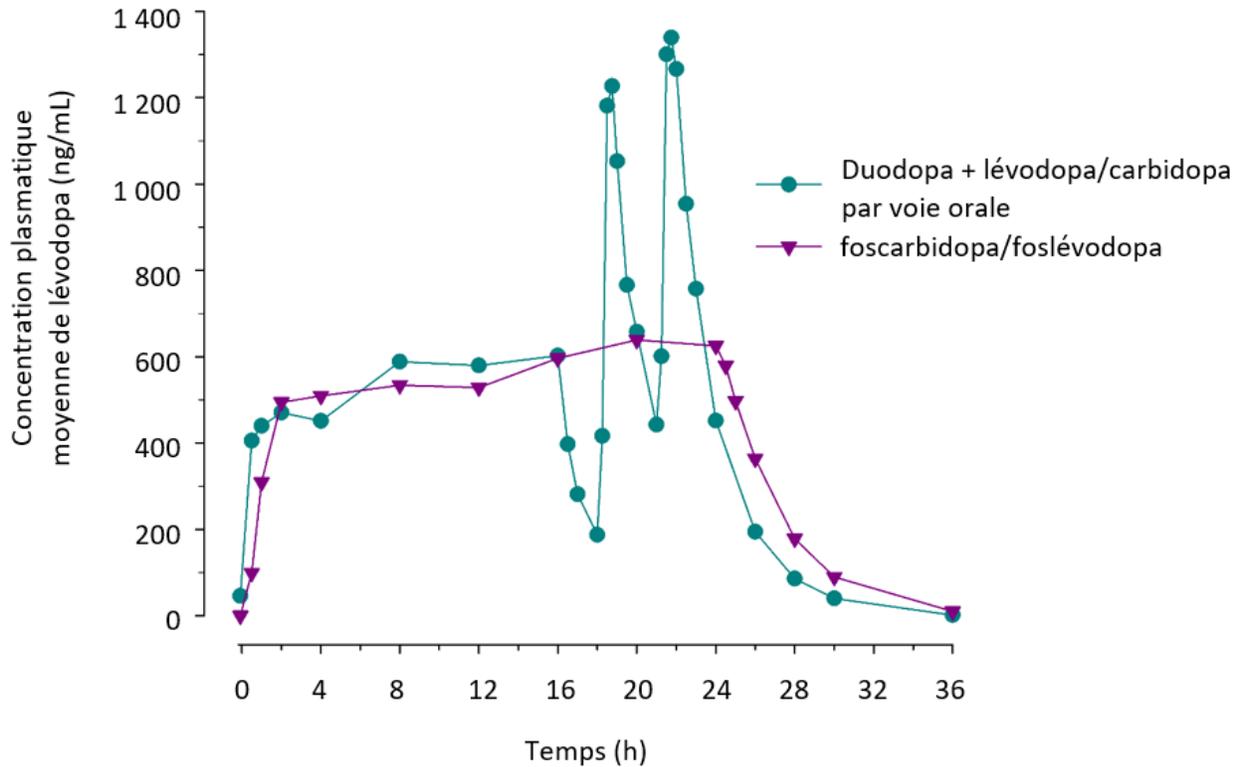
C_{max} = concentration sérique maximale; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max}; ASC = aire sous la courbe; t_{1/2} = demi-vie d'élimination; CV = coefficient de variation.

Absorption

VYALEV est administré directement dans l'espace sous-cutané et est rapidement absorbé et converti en lévodopa et en carbidopa. VYALEV contourne l'intestin, de sorte que la nourriture ne modifie pas l'absorption de la lévodopa et de la carbidopa ni l'exposition à celles-ci. Dans le cadre d'une étude de phase I menée chez des participants en bonne santé (étude M15-733), la lévodopa et la carbidopa étaient détectables dans le plasma en l'espace de 30 minutes. Chez la plupart des participants, l'état d'équilibre a été atteint dans les 2 heures suivant l'administration de la dose de charge de VYALEV suivie d'une perfusion continue et a été maintenu pendant la période de perfusion. Il a été estimé que la biodisponibilité de la lévodopa après l'administration de VYALEV était d'environ 8 % supérieure à celle de la lévodopa après l'administration de DUODOPA (étude M18-764).

La **Figure 1** ci-dessous montre l'exposition à la lévodopa chez des participants en bonne santé après l'administration sous-cutanée de VYALEV pendant 24 heures et de DUODOPA par voie intrajéjunale pendant 16 heures, suivie d'une dose nocturne de l'association lévodopa/carbidopa administrée par voie orale (étude M17-220). Les résultats d'une étude supplémentaire de phase I sur la comparabilité pharmacocinétique ont montré que l'exposition à la lévodopa était comparable avec VYALEV et DUODOPA lorsque les 2 médicaments ont été administrés sur une période de 24 heures à des participants en bonne santé (étude M20-141).

Figure 1. Exposition à la lévodopa (moyenne \pm écart-type) après une perfusion de VYALEV pendant 24 heures et une perfusion de DUODOPA pendant 16 heures, suivie de doses nocturnes par voie orale



Afin de déterminer l'absorption de VYALEV selon la région où la perfusion par voie sous-cutanée a été réalisée, le médicament a été administré au niveau de l'abdomen, du bras et de la cuisse de participants en bonne santé dans le cadre d'une étude croisée comportant 3 groupes (étude M15-733). Selon l'analyse pharmacocinétique de cette étude, la perfusion dans les 3 régions donne lieu à une exposition à la lévodopa et à la carbidopa presque identique, ce qui laisse croire que l'absorption de VYALEV est similaire dans les différentes régions choisies pour la perfusion par voie sous-cutanée. L'innocuité et l'efficacité de l'administration au niveau du bras et de la cuisse n'ont pas été évaluées.

Distribution

Le volume de distribution de la lévodopa est modérément faible. Le coefficient de partage de la lévodopa entre les érythrocytes et le plasma est de 1 environ. La liaison de la lévodopa aux protéines plasmatiques est négligeable (< 10 %). La lévodopa est transportée dans le cerveau au moyen du système de transport des gros acides aminés neutres.

La carbidopa se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 36 %. La carbidopa ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.

La foslévodopa et la foscarbidopa se lient toutes deux aux protéines plasmatiques dans une faible proportion (28 % et 26 %, respectivement).

Métabolisme et élimination

Vu que la foslévodopa et la foscarbidopa (des promédicaments) sont rapidement converties par les phosphatases ubiquistes en lévodopa et en carbidopa, elles sont rapidement éliminées de la circulation. La lévodopa est principalement métabolisée par les enzymes décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) et catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Les autres voies du métabolisme sont la transamination et l'oxydation. La décarboxylation de la lévodopa en dopamine par la DAAA est la principale voie enzymatique lorsqu'aucun inhibiteur enzymatique n'est administré en concomitance. L'O-méthylation de la lévodopa par la COMT forme la 3-O-méthyl-dopa. Lors de l'administration concomitante de lévodopa et de carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est d'environ 1,5 heure. La carbidopa est métabolisée en 2 principaux métabolites (l'acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et l'acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique). Ces 2 métabolites sont principalement éliminés dans l'urine sous forme inchangée ou sous forme de glucuroconjugués. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie d'élimination de la carbidopa est d'environ 2 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Le comportement pharmacocinétique de VYALEV chez les enfants n'a pas été établi.
- **Personnes âgées** : L'effet de l'âge sur le comportement pharmacocinétique de la lévodopa après la perfusion de VYALEV n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Les études sur la lévodopa semblent indiquer une réduction modeste de la clairance de la lévodopa avec l'âge. VYALEV est destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson qui reçoivent déjà une dose stable de lévodopa par voie orale; la dose de VYALEV est optimisée dès que les patients commencent le traitement. On ne s'attend donc pas à ce que l'âge influe sur l'efficacité ou l'innocuité clinique du médicament.
- **Sexe** : L'effet du sexe sur le comportement pharmacocinétique de VYALEV après la perfusion n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. L'effet du sexe sur le comportement pharmacocinétique de la lévodopa a été évalué et les études semblent indiquer qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative liée au sexe en ce qui concerne l'exposition à la lévodopa. Après l'administration de VYALEV, l'exposition à la lévodopa chez les femmes était plus élevée d'environ 18 % (d'après l'ASC), lorsque le poids était pris en considération. Cette différence d'exposition au médicament n'est pas cliniquement significative, car VYALEV est destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson qui reçoivent déjà une dose stable de lévodopa par voie orale, et parce que la dose de VYALEV est optimisée dès que les patients commencent le traitement. On ne s'attend donc pas à ce que les effets de cette covariable influent sur l'efficacité ou l'innocuité clinique.
- **Origine ethnique** : Après l'administration de VYALEV, l'exposition à la carbidopa et à la lévodopa chez des sujets d'origine japonaise et chez des sujets d'origine chinoise (Han) était comparable à celle observée chez des sujets de race blanche (étude M16-769).
- **Insuffisance rénale** : La charge quotidienne prévue de phosphore provenant de la dose la plus élevée utilisée dans les études cliniques sur VYALEV (6 000/300 mg/jour de foslévodopa/foscarbidopa) est d'environ 700 mg. Cette charge est considérablement inférieure à la limite supérieure de l'apport nutritionnel de référence de la National Academy of Sciences qui est de 3 000 mg/jour. Toutefois, il n'existe aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique ou sur l'innocuité de VYALEV chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse qui nécessitent un traitement par VYALEV étant donné la capacité réduite des reins à éliminer le phosphate.

La teneur en sodium de VYALEV est élevée et la prudence est de mise chez les patients qui suivent un régime alimentaire faible en sel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

- **Poids corporel** : L'effet du poids corporel sur le comportement pharmacocinétique de la lévodopa après la perfusion de VYALEV n'a pas fait l'objet d'évaluations spécifiques. Des études antérieures sur la lévodopa ont montré que le poids augmente le volume de distribution et peut réduire l'exposition à la lévodopa. Toute différence d'exposition basée sur le poids corporel n'est pas cliniquement significative, car VYALEV est destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson qui reçoivent déjà une dose stable de lévodopa par voie orale, et parce que la dose de VYALEV est optimisée dès que les patients commencent le traitement. On ne s'attend donc pas à ce que les effets de cette covariable influent sur l'efficacité ou l'innocuité clinique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder VYALEV au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser la solution si elle a été congelée.

Les flacons de médicament sont destinés à un usage unique. Jeter les flacons partiellement utilisés. Jeter le flacon une fois que la solution a été prélevée dans la seringue.

Jeter la seringue et toute portion de la solution VYALEV inutilisée qui se trouve dans la seringue depuis 24 heures.

Après chaque perfusion, jeter immédiatement toutes les fournitures utilisées pour l'administration et toute portion de la solution VYALEV inutilisée, conformément aux exigences locales en vigueur.

VYALEV peut être gardé à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une seule période pouvant atteindre 28 jours. Une fois que VYALEV a été conservé à la température ambiante, il ne faut pas le remettre au réfrigérateur. Jeter VYALEV s'il n'a pas été utilisé pendant la période de conservation de 28 jours à la température ambiante.

Autres considérations :

- Ne pas utiliser VYALEV après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou de la boîte.
- Ne pas agiter.
- Ne pas diluer.
- Ne pas mélanger VYALEV avec d'autres produits.
- Noter (dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte) la date à laquelle VYALEV est retiré du réfrigérateur pour être mis à la température ambiante.
- Utiliser une technique aseptique pour la préparation et l'administration de ce produit.
- Il faut prélever tout le contenu d'un flacon VYALEV dans une seringue pour les besoins de l'administration. Ne pas prélever seulement une partie du contenu du flacon.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

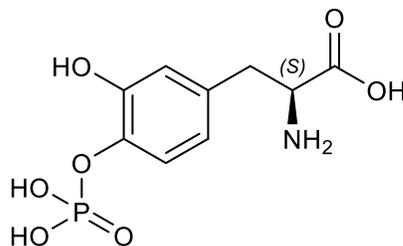
Substance pharmaceutique : Foslévodopa

Dénomination commune : Lévodopa-4'-monophosphate

Nom chimique : Acide (2S)-2-amino-3-[3-hydroxy-4-(phosphonoxy)phényl]propanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{12}NO_7P$ 277,17 g/mol

Formule développée :

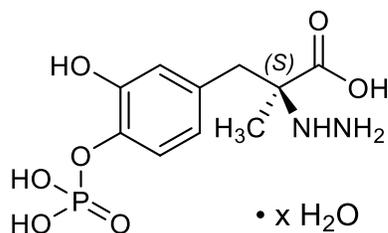


Propriétés physicochimiques : La lévodopa-4'-monophosphate, un acide aminé aromatique, est une poudre blanche à blanc cassé, très soluble dans les milieux aqueux.

Substance pharmaceutique : Foscarbidopa

Dénomination commune :	Carbidopa-4'-monophosphate	
Nom chimique :	Acide (2S)-2-hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phényl]-2-méthylpropanoïque	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₀ H ₁₅ N ₂ O ₇ P (base anhydre)	306,21 g/mol (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La carbidopa-4'-monophosphate, un inhibiteur de la décarboxylation des acides aminés aromatiques, est une poudre blanche à jaune pâle, très soluble dans les milieux aqueux.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Maladie de Parkinson

Tableau 9. Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la maladie de Parkinson

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Plage d'âge (moyenne)	Sexe (H/F)
M15-736	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec médicament de référence	Posologie individualisée, VYALEV en perfusion sous-cutanée continue pendant 24 heures par jour + placebo par voie orale, comparativement aux comprimés de l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate, administrés par voie orale + placebo en perfusion sous-cutanée continue 12 semaines	141	39 à 85 ans (66,4)	99/42
M15-741 ¹	Étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe	Posologie individualisée de VYALEV, exposition quotidienne pendant 24 heures par perfusion sous-cutanée continue 52 semaines	244	34 à 86 ans (63,9)	146/98

M20-098 ²	Étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe	Posologie individualisée de VYALEV, exposition quotidienne pendant 24 heures par perfusion sous-cutanée continue 96 semaines	103	39 à 85 ans (67,0)	76/27
M15-737 ^{1,2,3}	Étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe	Posologie individualisée de VYALEV, exposition quotidienne pendant 24 heures par perfusion sous-cutanée continue 96 semaines	105	33 à 86 ans (62,4)	68/37

¹ La pompe à perfusion utilisée dans les études ouvertes (M15-741 et M15-737) est la pompe Crono PAR Série 3 et non la pompe VYAFUSER.

² Dans le cas des études M20-098 et M15-737, l'information se limite aux données démographiques en raison du nombre insuffisant de données recueillies au moment de l'approbation.

³ Étude en cours au moment de l'approbation du médicament.

Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec médicament de référence d'une durée de 12 semaines (M15-736)

L'efficacité de VYALEV (solution de foslévodopa/foscarbidopa) a été établie dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec médicament de référence d'une durée de 12 semaines, menée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Au total, 141 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit VYALEV par voie sous-cutanée de façon continue 24 heures par jour et des capsules de placebo par voie orale (N = 74), soit une solution placebo par voie sous-cutanée 24 heures par jour et des comprimés encapsulés de l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate par voie orale (N = 67) pendant 12 semaines. Les effets indésirables survenus en cours de traitement ont mené à l'abandon du traitement chez 21,6 % des patients traités par VYALEV et chez 1,5 % des patients ayant reçu l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate par voie orale. La majorité des effets indésirables survenus en cours de traitement ayant mené à l'abandon de ce dernier étaient des réactions et des infections au point de perfusion d'intensité légère ou modérée, n'étaient pas graves et sont apparus au cours des 4 premières semaines du traitement à l'étude (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

La population à l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa, chez qui les symptômes moteurs n'étaient pas maîtrisés de façon satisfaisante par leurs médicaments actuels et qui avaient des périodes « OFF » d'une durée minimale de 2,5 heures par jour selon les données recueillies par les patients dans leur journal de la maladie de Parkinson. L'âge moyen des patients était de 66,4 ans et l'antériorité (durée) moyenne de la maladie était de 8,6 ans. Au début de l'étude, 65,7 % des patients du groupe recevant l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate par voie orale et 74,3 % des patients du groupe recevant VYALEV prenaient des

médicaments appartenant à au moins une classe de médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson, à part l'association carbidopa/lévodopa. Pendant la période de traitement à double insu, 32,8 % des patients du groupe association carbidopa/lévodopa à libération immédiate et 25,7 % des patients du groupe VYALEV ne recevaient aucun médicament concomitant pour traiter la maladie de Parkinson. Dans le groupe VYALEV, la dose quotidienne totale moyenne (écart-type) de lévodopa était de 1 666,6 mg (740,91 mg), pour une dose médiane de 1 476,5 mg de lévodopa (plage de 686,2 à 3 887,5 mg). Dans le groupe association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale, la dose quotidienne totale moyenne (écart-type) de lévodopa était de 1 105,4 mg (582,50 mg), pour une dose médiane de 582,50 mg de lévodopa (plage de 236,8 à 2 637,3 mg).

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'évaluation clinique était la variation moyenne, entre le début de l'étude et la semaine 12, de la durée quotidienne moyenne totale des périodes « ON » sans dyskinésie incommodante (définies comme des périodes « ON » sans dyskinésie et des périodes « ON » avec dyskinésie non incommodante) selon le journal de la maladie de Parkinson. Trois paramètres secondaires clés ont été évalués selon un ordre hiérarchique : 1) la variation moyenne, entre le début de l'étude et la semaine 12, de la durée quotidienne moyenne totale des périodes « OFF », 2) la variation moyenne, entre le début de l'étude et la semaine 12, des aspects moteurs dans les activités de la vie quotidienne selon le score à la Partie II de l'échelle MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ou échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson révisée par la Movement Disorder Society) et 3) la présence d'akinésie matinale à la semaine 12. La durée des périodes « ON » et « OFF » a été normalisée en fonction d'une période d'éveil de 16 heures, d'après les heures d'éveil d'une personne type. VYALEV a été associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la durée des périodes « ON » sans dyskinésie incommodante entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement à l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale ($p = 0,0083$; **Tableau 10**). VYALEV a également été associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la durée des périodes « OFF » tout au long de la journée entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement à l'association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale ($p = 0,0054$). Le deuxième paramètre d'évaluation secondaire (aspects moteurs dans les activités de la vie quotidienne selon le score à l'échelle MDS-UPDRS) n'ayant pas atteint le seuil de signification statistique, cela a empêché le troisième paramètre d'évaluation (akinésie matinale) d'atteindre la signification statistique dans le cadre de l'analyse hiérarchique.

Tableau 10. Variation entre le début et la fin de l'étude de la valeur du principal paramètre d'évaluation et du paramètre d'évaluation secondaire clé

Groupe de traitement	N	Moyenne au départ (É-T)	Moyenne à la fin (É-T)	MMC (E-T) de la variation	MMC (E-T) de la différence	Valeur de p
Principal paramètre d'évaluation						
Périodes « ON » sans dyskinésie incommode (heures) ¹						
Association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale ²	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97 (0,50)		
VYALEV	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72 (0,52)	1,75 (0,65)	0,0083 ³
Paramètre d'évaluation secondaire clé						
Périodes « OFF » (heures) ¹						
Association carbidopa/lévodopa à libération immédiate administrée par voie orale ²	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96 (0,49)		
VYALEV	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75 (0,50)	-1,79 (0,63)	0,0054 ³

¹ D'après le journal de la maladie de Parkinson.

² Comprimés de l'association lévodopa/carbidopa à libération immédiate administrés par voie orale.

³ Ces paramètres ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées.

É-T = écart-type; E-T = erreur-type; MMC = moyenne des moindres carrés.

Étude de phase III ouverte et à groupe unique (M15-741)

Une étude de phase III ouverte à groupe unique a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'une exposition quotidienne (pendant 24 heures) à VYALEV, qui a été administré par perfusion sous-cutanée continue à 244 patients sur une période de 52 semaines. Au moment de l'approbation du médicament, on disposait, pour l'évaluation de la semaine 52, des données de 96/244 (39,3 %) patients. L'étude est en cours. Dans le cadre de cette étude, la pompe Crono PAR Série 3 a été utilisée pour administrer le médicament et non la pompe VYAFUSER. La population de l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa, chez qui les symptômes moteurs n'étaient pas maîtrisés de façon satisfaisante par leur traitement actuel et qui avaient des périodes « OFF » d'une durée minimale de 2,5 heures par jour selon les données recueillies dans leur journal de la maladie de Parkinson. La conversion posologique des médicaments administrée par voie orale à VYALEV a été effectuée lors d'une consultation externe. L'âge moyen des patients était de 63,9 ans, et l'antériorité moyenne de la maladie était de 10,7 ans. La dose quotidienne totale moyenne (écart-type) était de 1 730,0 mg (693,90 mg) de lévodopa, pour une dose médiane de 1 657,8 mg de lévodopa (plage de 304,9 à 3 838,0 mg).

Résultats de l'étude

Les principaux paramètres d'évaluation de l'étude étaient tous liés à l'innocuité et à la tolérabilité. Le résumé du profil d'innocuité de VYALEV est présenté aux sections [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#). Au total, 42,2 % des patients ont arrêté le traitement à l'étude prématurément. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient les périodes « OFF » et « ON » quotidiennes moyennes normalisées, selon les données recueillies dans le journal de la maladie de Parkinson. Les périodes « OFF » quotidiennes moyennes normalisées (journal de la maladie de Parkinson) sont passées de 5,90 heures au début de l'étude à 2,51 heures à la semaine 52 (une amélioration moyenne de 3,39 heures), comme l'a montré la diminution du nombre de patients ayant signalé une période « OFF » matinale (akinésie matinale) dans leur journal de la maladie de Parkinson entre le début et la fin de l'étude. La réduction des périodes « OFF » a été associée à une augmentation moyenne correspondante de 3,58 heures des périodes « ON » sans dyskinésie incommodante par rapport au début de l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

VYALEV contient de l'hydrazine, un produit de dégradation de la foscavidopa et de la carbidopa. L'hydrazine est connue pour être génotoxique, tel que démontré dans les tests in vitro (test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères et test du lymphome de la souris utilisant le gène TK) et dans le test du micronoyau chez la souris in vivo. Cependant, elle s'est aussi révélée non mutagène dans d'autres tests in vitro (cellules épithéliales pulmonaires de souris Muta™) et in vivo (souris Big Blue®) chez les mammifères. Dans les études publiées, l'hydrazine s'est avérée cancérigène chez plusieurs espèces de rongeurs.

Toxicologie générale

Les données non cliniques sur l'utilisation de la foslévodopa, de la foscavidopa, de la lévodopa et de la carbidopa n'ont révélé aucun danger particulier pour les humains, d'après les études classiques sur la toxicité de doses répétées.

La plupart des études de toxicologie ont été menées sur une préparation de l'association foslévodopa/foscavidopa ayant un rapport de dose de 4:1, alors que la préparation de cette association destinée à l'administration chez l'humain a un rapport de 20:1. L'étude de toxicologie de référence (étude de 13 semaines portant sur l'administration par voie sous-cutanée chez le chien) a été menée sur une préparation de l'association foslévodopa/foscavidopa destinée à l'utilisation chez l'humain, à une concentration équivalente légèrement inférieure à celle correspondant à l'exposition attendue avec la dose thérapeutique maximale (environ 0,4 fois, d'après les concentrations à l'état d'équilibre chez le chien comparativement à la concentration maximale à la dose quotidienne la plus élevée chez les patients).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lorsqu'elle a été administrée à des lapines gravides tout au long de l'organogenèse, l'association lévodopa/carbidopa administrée par gavage oral selon des rapports de 125:62,5, 187:37,5 et 250:25 mg/kg/jour a causé des malformations viscérales et squelettiques chez les fœtus à toutes les

doses et à tous les rapports de doses de l'association lévodopa/carbidopa étudiés. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque l'association lévodopa/carbidopa a été administrée à des souris gravides durant l'organogenèse. Chez les rates qui ont reçu l'association lévodopa/carbidopa par gavage oral selon un rapport de 125:12,5 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, le nombre de ratons nés vivants a diminué (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Dans les études sur la reproduction, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats recevant l'association lévodopa/carbidopa.

Génotoxicité

La foscarbidopa a entraîné un résultat positif au test d'Ames in vitro, en l'absence d'activation métabolique. Les tests in vitro d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains n'ont mis en évidence aucune anomalie. L'association foslévodopa/foscarbidopa a également entraîné un résultat négatif au test du micronoyau in vivo chez la souris.

Cancérogénicité

L'administration par gavage de l'association lévodopa/carbidopa selon des rapports de dose de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, a été étudiée dans des groupes de 70 rats Sprague-Dawley mâles et de 70 femelles pendant 106 semaines. L'étude comportait un groupe témoin de 70 rats mâles et de 70 rats femelles qui ont reçu de la méthylcellulose à 0,5 %. Au total, 10 mâles et 10 femelles ont été sacrifiés de façon anticipée aux semaines 26 et 52. Le nombre d'animaux ayant survécu à la période de traitement était suffisant pour permettre d'interpréter les données de façon adéquate. Aucune modification du profil tumoral associée à l'administration de ce traitement d'association n'a été observée.

Tolérance locale

Lors des études chez le chien d'une durée de 2 jours à 13 semaines, aucune toxicité généralisée particulière n'a été associée à la perfusion continue de préparations de foslévodopa/foscarbidopa. Dans l'étude de 28 jours, l'association foslévodopa/foscarbidopa a exacerbé d'une manière liée à la dose l'inflammation sous-jacente habituellement observée avec l'implantation d'un cathéter à long terme. De plus, une dose de 1 200/300 mg/jour de l'association foslévodopa/foscarbidopa (c.-à-d., ayant un rapport de 4:1) administrée pendant 28 jours a donné lieu à des processus inflammatoires plus sévères, notamment des infiltrations de neutrophiles, des abcès et une inflammation menant à un état septique. Toutefois, dans l'étude de 13 semaines (qui portait sur une dose plus faible de 576/28,8 mg/jour et ayant un rapport cliniquement pertinent de 20:1), aucune différence n'a été observée à cet égard entre les chiens traités par l'association foslévodopa/foscarbidopa et ceux traités par l'excipient témoin.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Corporation AbbVie. Monographie de DUODOPA® (gel intestinal de lévodopa à 20 mg/mL et de carbidopa monohydratée à 5 mg/mL). Numéro de contrôle de la présentation : 252247, 4 avril 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **VYALEV**^{MC}

solution de foslévodopa/foscarbidopa

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **VYALEV** 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 **VYALEV** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Mise en garde sur le sommeil**

Le traitement par **VYALEV** peut causer des étourdissements, de la somnolence et une sensation de tête légère. Il se pourrait aussi que vous vous endormiez soudainement (accès de sommeil), sans signes avant-coureurs. Cela peut arriver à n'importe quel moment, y compris lorsque vous accomplissez des activités de la vie quotidienne, comme conduire un véhicule, ce qui peut provoquer des accidents. Ces symptômes pourraient être plus fréquents si vous prenez d'autres médicaments ou si vous souffrez d'un trouble du sommeil. Si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Vous devriez attendre de savoir comment vous réagissez à **VYALEV** avant d'entreprendre des tâches qui pourraient exiger votre attention.

- **Réactions et infections au point de perfusion**

VYALEV s'administre sous la peau (c'est-à-dire en perfusion sous-cutanée) de l'abdomen, à l'aide d'une pompe à perfusion. Cela peut causer des réactions cutanées et des infections au point de perfusion qui peuvent à leur tour entraîner une complication appelée état septique pouvant mettre la vie en danger. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements au point de perfusion (p. ex. une rougeur, de la chaleur, une enflure, une douleur ou une coloration anormale lorsque vous appliquez une pression sur la peau).

Vous devez toujours administrer **VYALEV** exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Si vous avez des doutes sur la façon d'utiliser correctement **VYALEV** ou si vous l'avez oublié, demandez à votre professionnel de la santé.

Pourquoi utilise-t-on **VYALEV?**

VYALEV est utilisé chez les adultes :

- pour traiter les symptômes moteurs invalidants et graves de la maladie de Parkinson à un stade avancé;
- lorsque les autres médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson ne permettent pas de bien maîtriser ces symptômes.

Comment VYALEV agit-il?

VYALEV appartient à un groupe de médicaments appelés antiparkinsoniens. Il s'agit d'une association de 2 ingrédients médicinaux, la foslévodopa et la foscarbidopa. Dans l'organisme, la foslévodopa est transformée en une substance chimique appelée dopamine, qui aide à transmettre les signaux entre les cellules nerveuses. Chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, les taux de dopamine sont faibles et sont à l'origine des problèmes liés au mouvement, comme les tremblements, la raideur, la lenteur et la perte d'équilibre. Les ingrédients médicinaux de VYALEV agissent ensemble :

- La **foslévodopa** augmente la quantité de dopamine dans l'organisme pour atténuer les problèmes de mouvement;
- La **foscarbidopa** améliore l'effet de la foslévodopa et en réduit les effets secondaires.

Quels sont les ingrédients de VYALEV?

Ingrédients médicinaux : foslévodopa et foscarbidopa.

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

VYALEV se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution de 240 mg de foslévodopa et de 12 mg de foscarbidopa par millilitre.

N'utilisez pas VYALEV dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la foslévodopa, à la lévodopa, à la foscarbidopa, à la carbidopa ou à tout autre ingrédient de VYALEV;
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine-oxydase A (IMAO A);
- vous prenez des médicaments appelés amines sympathomimétiques (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine et isoprotérénol);
- vous avez une maladie qui vous interdit de prendre des médicaments pouvant augmenter la tension artérielle ou la fréquence cardiaque, ou limiter la circulation du sang. C'est notamment le cas si vous avez les maladies suivantes : phéochromocytome, hyperthyroïdie ou syndrome de Cushing;
- vous présentez une maladie du cœur, des vaisseaux sanguins, du foie, des reins, des poumons (p. ex. l'asthme) ou du sang, ou un trouble hormonal qui n'est pas traité;
- vous avez un glaucome à angle fermé (douleur à l'œil causée par une augmentation de pression dans les yeux);
- vous avez des problèmes de peau de cause inconnue ou des antécédents de cancer de la peau (mélanome).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir VYALEV, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes au cœur ou aux vaisseaux sanguins (p. ex. crise cardiaque ou rythme cardiaque anormal);
- si vous avez des problèmes aux poumons (p. ex. asthme);
- si vous avez des problèmes aux reins, au foie ou hormonaux graves;

- si vous avez ou avez eu des problèmes de santé mentale (p. ex. dépression, pensées suicidaires ou hallucinations);
- si vous avez une maladie des yeux appelée glaucome;
- si vous avez ou avez eu un ulcère au niveau de l'estomac ou des intestins;
- si vous avez ou avez eu une maladie appelée polyneuropathie (lésions aux nerfs de la peau, des muscles et des organes), ou si vous présentez un risque plus élevé de polyneuropathie. Cela peut être le cas si :
 - vous avez une carence en vitamine B₁₂ ou en vitamine B₆;
 - vous êtes diabétique;
 - vos taux d'hormones thyroïdiennes sont faibles (hypothyroïdie);
- si vous avez eu des crises convulsives dans le passé ou si vous êtes particulièrement à risque de crises convulsives;
- si vous suivez un régime faible en sel;
- si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous pouvez devenir enceinte et n'utilisez pas une méthode de contraception;
- si vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter.

Autres mises en garde

Troubles du contrôle des impulsions : VYALEV peut causer des troubles du contrôle des impulsions qui font que :

- vous présentez des envies de vous comporter d'une manière inhabituelle;
- vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au désir ou à la tentation de mener certaines activités qui pourraient vous nuire ou nuire à d'autres personnes.

Si vous, votre famille ou votre aidant remarquez que vous présentez les signes d'un trouble du contrôle des impulsions, signalez-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ces signes peuvent comprendre ce qui suit :

- dépendance au jeu;
- symptômes évoquant la toxicomanie, comme une envie irrépressible de prendre VYALEV ou d'autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson;
- dépenses ou achats excessifs;
- frénésie alimentaire ou consommation compulsive de nourriture;
- libido anormalement élevée ou augmentation des pensées ou du désir sexuels.

Votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose de votre traitement si vous présentez un trouble du contrôle des impulsions ou les signes d'un tel trouble.

Réactions et infections au point de perfusion

- Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements au point de perfusion, comme une rougeur, de la chaleur, une enflure, une douleur ou une coloration anormale lorsque vous appliquez une pression sur la peau.
- Vous devez toujours employer des techniques aseptiques (stériles) lorsque vous utilisez VYALEV.
- Vous devez changer régulièrement de point de perfusion (au moins tous les 3 jours) en utilisant un nouveau nécessaire à perfusion. Assurez-vous que le nouveau point de perfusion est situé à au moins 2,5 cm des points que vous avez utilisés au cours des 12 derniers jours. Si vous

remarquez l'un des changements cutanés décrits ci-dessus, il faudra peut-être changer de point de perfusion plus souvent qu'à tous les 3 jours.

- Si vous notez les signes d'une infection locale, veillez à suivre les recommandations de traitement de votre professionnel de la santé et surveillez l'apparition de signes d'une infection générale (p. ex. fièvre, confusion, accélération des battements du cœur ou de la respiration, peau froide et pâle, et perte de conscience).

Tests et surveillance : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long de votre traitement. Cela pourrait inclure :

- des analyses de sang;
- la surveillance du fonctionnement du foie, des reins et du cœur;
- des examens périodiques de la peau (p. ex. cancer de la peau et réactions ou infections au point de perfusion);
- la surveillance de la pression dans vos yeux.

Sachez que le résultat des tests urinaires sur bandelette réactive pourrait être anormal durant le traitement par VYALEV. Le résultat pourrait être :

- faussement positif si le test sert à évaluer la quantité de cétones dans l'urine;
- faussement négatif si une méthode basée sur la glucose-oxydase est utilisée pour évaluer la quantité de glucose dans l'urine.

Mélanome (un type de cancer de la peau) : Les études menées chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson indiquent que le risque de mélanome pourrait être plus élevé chez ces personnes que chez celles qui ne sont pas atteintes de la maladie. On ne sait pas si ce problème a un lien avec la maladie elle-même ou avec les médicaments utilisés pour la traiter. Ne dépassez pas la dose de VYALEV prescrite par votre professionnel de la santé. Vous devez prendre VYALEV exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.

Teneur en sodium : VYALEV contient beaucoup de sodium, soit 42,4 mg par millilitre. Vous devez noter votre consommation quotidienne de sodium pour faire en sorte de ne pas dépasser la limite quotidienne totale, particulièrement si vous suivez un régime faible en sel.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas VYALEV avec :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase A (IMAO A), des médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs). Vous devez arrêter de prendre des inhibiteurs de la monoamine-oxydase au moins 14 jours avant d'entreprendre le traitement par VYALEV;
- des amines sympathomimétiques, des médicaments qui peuvent être utilisés pour traiter l'asthme et qui augmentent la fréquence cardiaque et la tension artérielle (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol et amphétamine).

Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec VYALEV :

- les antiémétiques, des médicaments utilisés pour prévenir les nausées ou les vomissements;
- les antihypertenseurs, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- les benzodiazépines, des médicaments utilisés pour favoriser le sommeil ou pour aider à réduire l'anxiété;
- la caféine, utilisée pour augmenter la vigilance;
- l'isoniazide, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles de la santé mentale (p. ex. antipsychotiques, phénothiazines, butyrophénones, rispéridone, antidépresseurs, fluvoxamine, clozapine, duloxétine, mélatonine);
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson (p. ex. les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase [COMT]; il est possible de prendre des inhibiteurs de la monoamine-oxydase [de type B] en concomitance, mais l'usage concomitant de la sélégiline et de la lévodopa a été associé à une baisse de la tension artérielle);
- la papavérine, un médicament utilisé pour accroître le débit sanguin et traiter les spasmes;
- la phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives ou l'épilepsie;
- les substrats des transporteurs rénaux, des médicaments qui peuvent être absorbés par les reins et qui utilisent certaines protéines appelées transporteurs;
- la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres problèmes pulmonaires.

Comment VYALEV s'administre-t-il?

- Prenez toujours VYALEV exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous montrera comment utiliser correctement VYALEV et la pompe VYAFUSER avant que vous commenciez le traitement, et au besoin par la suite. Si vous avez des questions, posez-les à votre professionnel de la santé.
- Employez toujours des techniques aseptiques (stériles) lorsque vous utilisez VYALEV.
- Lavez-vous les mains avant de manipuler les éléments du système d'administration (flacon, seringue, nécessaire à perfusion/tubulure).
- VYALEV s'administre sous la peau (perfusion sous-cutanée), au niveau du ventre, à l'aide d'une pompe à perfusion appelée VYAFUSER. N'utilisez PAS une autre voie d'administration ni une autre pompe à perfusion pour administrer VYALEV. Lisez le mode d'emploi de la pompe VYAFUSER pour en savoir plus sur son utilisation.
- La solution VYALEV est offerte dans un flacon de verre. Il faut d'abord prélever la solution du flacon dans une seringue stérile, puis placer la seringue dans la pompe VYAFUSER. La pompe VYAFUSER est raccordée à une tubulure de perfusion sous-cutanée. La pompe VYAFUSER vous administre le médicament en continu pendant 24 heures. Vous devrez peut-être ajouter une nouvelle seringue dans la pompe durant cette période de 24 heures afin que la quantité de médicament dans votre sang soit suffisante pour maîtriser vos symptômes.
- VYALEV peut être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez changer régulièrement de point de perfusion (au moins tous les 3 jours) en utilisant un nouveau nécessaire à perfusion. Assurez-vous que le nouveau point de perfusion est situé à au moins 2,5 cm des points que vous avez utilisés au cours des 12 derniers jours. Il se peut que vous deviez changer de point de perfusion plus souvent si vous notez une réaction ou une infection cutanée, comme une rougeur, de la chaleur, une enflure ou une grosseur/une bosse, un saignement, une douleur ou une coloration anormale lorsque vous appliquez une pression

sur la peau. Si vous notez un ou plusieurs de ces symptômes, dites-le à votre professionnel de la santé.

- Assurez-vous que la canule souple (petit tube) tient bien en place et que la solution ne fuit pas au niveau du point de perfusion.
- Il NE faut PAS nager, prendre son bain ou encore sa douche avec la pompe VYAFUSER.
- Si l'adhésif de la tubulure se décolle, changez de tubulure et de point de perfusion.
- N'arrêtez PAS le traitement et NE modifiez PAS la dose de VYALEV à moins que votre médecin vous le demande. L'arrêt brusque du traitement par VYALEV ou la réduction soudaine de la dose peut provoquer un problème grave appelé syndrome malin des neuroleptiques.

Lisez d'abord les directives d'utilisation de VYALEV.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de VYALEV qui vous convient. Celle-ci peut dépendre de votre âge, des autres médicaments que vous prenez peut-être, de votre état de santé et de la manière dont vous répondez à VYALEV.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de VYALEV, 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. Pensez à apporter l'emballage du médicament.

Dose omise

Si vous ne prenez pas le médicament :

- **pendant une brève période (p. ex. le temps de prendre une douche) :** démarrez la pompe afin d'amorcer l'administration de la dose normale dès que possible;
- **pendant plus de 1 heure :** si vous n'avez pas pris le médicament pendant plus de 1 heure, vous devez utiliser un nouveau nécessaire à perfusion (y compris la tubulure et la canule) et un autre point de perfusion.
- **pendant plus de 3 heures :** vous aurez peut-être besoin de vous auto-administrer une dose de charge pour rétablir rapidement la maîtrise des symptômes. Demandez à votre professionnel de la santé ce qu'il convient de faire dans ce cas.
- **pendant plus de 24 heures :** signalez-le à votre professionnel de la santé. Il se peut qu'il doive ajuster votre dose avant que vous puissiez reprendre le traitement.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce médicament, veuillez consulter votre professionnel de la santé.

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

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

Les effets secondaires de VYALEV peuvent comprendre les suivants :

- constipation;
- diarrhée;
- nausées;

- difficulté à respirer;
- bouche sèche;
- chutes;
- étourdissements lorsque vous passez de la position assise ou allongée à la position debout;
- maux d'estomac ou ballonnements;
- enflure au niveau des pieds, des chevilles, des jambes, des mains et des bras;
- vertiges.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Dyskinésie : mouvements involontaires impossibles à contrôler, spasmes ou secousses musculaires		✓	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		✓	
Réactions et infections au point de perfusion : rougeur, chaleur, enflure, douleur, démangeaisons, irritation, éruption, infection, bleu, coloration anormale lorsque vous appliquez une pression sur la peau ou signes d'un état septique (p. ex. fièvre, confusion, accélération des battements du cœur ou de la respiration, peau froide et pâle ou perte de conscience)		✓	
Phénomène « ON-OFF » (épuisement de l'effet du médicament avant l'administration de la dose suivante) : changements dans la maîtrise des mouvements et réapparition des tremblements, de la rigidité ou de la lenteur de mouvement.		✓	
FRÉQUENT			
Phénomène de blocage : incapacité de bouger les pieds ou sensation que les pieds sont gelés ou rivés au sol.		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements, évanouissement,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou cœur qui palpite			
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue		✓	
Trouble du contrôle des impulsions (envies et comportements inhabituels) : dépendance au jeu, dépendance à d'autres médicaments, dépenses ou achats excessifs, frénésie alimentaire ou consommation compulsive de nourriture, libido anormalement élevée ou augmentation des pensées ou du désir sexuels		✓	
Changements mentaux ou comportementaux : perte de mémoire, difficulté à réfléchir ou à prendre des décisions, crises de panique, confusion, fausses croyances (idées délirantes), paranoïa, anxiété, délire, dépression, difficulté à dormir ou à s'endormir, sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, sentiment d'inutilité, culpabilité, regrets, sentiment d'impuissance ou désespoir, retrait social, baisse de la libido ou pensées morbides (pensées liées à la mort) ou suicidaires		✓	
Incontinence urinaire (perte d'urine involontaire)		✓	
PEU FRÉQUENT			
Arthrose (destruction du cartilage des articulations) : douleur et raideur au niveau des articulations, diminution de l'amplitude de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
mouvement, cliquetis ou claquement lorsqu'une articulation est fléchie, perte d'équilibre, enflure autour d'une articulation ou faiblesse musculaire			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Glaucome : douleur et rougeur des yeux, pression accrue dans les yeux, maux de tête, vision trouble, nausées ou vomissements		✓	
Problèmes du système nerveux (y compris le syndrome malin des neuroleptiques) : raideur ou absence de flexibilité des muscles, augmentation de la température du corps, agitation, confusion, coma, accélération ou irrégularité des battements du cœur, transpiration, altération de la conscience, engourdissement, picotements, diminution des sensations, faiblesse ou douleur dans les pieds, les chevilles, les jambes, les mains et les bras		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Mélanome (un type de cancer de la peau) : apparition d'une grosseur inhabituelle sur la peau, démangeaisons, sensibilité, douleur ou changement au niveau de la peau, enflure ou rougeur d'un grain de beauté		✓	
Polyneuropathie (lésion des nerfs de la peau, des muscles ou d'un organe) : diminution de la capacité à ressentir les vibrations, douleurs fulgurantes, engourdissement, sensation d'oppression, picotements, sensation de brûlure ou perte sensorielle		✓	
Endormissement soudain (accès de sommeil soudains) : envie de dormir, étourdissements, somnolence ou sensation de tête légère		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Gardez les flacons au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Il NE faut PAS les congeler ni utiliser la solution si elle a été congelée.
- Les flacons peuvent être gardés à la température ambiante (30 °C maximum) pendant une période maximale de 28 jours. Il NE faut PAS remettre les flacons au réfrigérateur après qu'ils ont été gardés à la température ambiante. Vous devriez noter la date à laquelle les flacons ont été retirés du réfrigérateur pour vous aider à vous en souvenir. Un espace est prévu à cet effet sur la boîte.
- N'utilisez PAS la solution après la date d'expiration indiquée sur le flacon et la boîte.
- N'utilisez PAS la solution si elle est trouble ou si elle contient des flocons ou des particules.
- Mettez au rebut toutes les fournitures et la solution inutilisée conformément aux règlements locaux.

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

Pour en savoir plus sur VYALEV :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.
- Il est possible d'obtenir de l'information sur les services de soutien en visitant le www.abbviecare.ca ou en communiquant avec le programme de soutien AbbVie Care au 1-866-848-6472.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 3 mai 2023

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

VYALEV^{MC} est une marque de commerce d'AbbVie AB.

VYAFUSER^{MC} est une marque de commerce d'AbbVie AB.

Toutes les marques de commerce et tous les noms de produits, noms d'entreprises ou logos figurant dans ce document qui ne sont pas des marques de commerce détenues par AbbVie ou accordées sous licence à AbbVie sont utilisés à des fins d'identification uniquement et appartiennent à leurs propriétaires respectifs. Aucun droit ou licence n'est accordé à AbbVie de façon implicite ou autrement pour l'utilisation de marques de commerce appartenant à des tiers.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Préparation de la solution VYALEV^{MC} avec la pompe VYAFUSER^{MC}

Pour perfusion sous-cutanée seulement

Veillez lire ces directives au complet avant d'utiliser VYALEV.

Avant d'utiliser VYALEV

Votre professionnel de la santé vous expliquera comment vous administrer correctement VYALEV au moyen du système d'administration du médicament (pompe VYAFUSER, flacon VYALEV, adaptateur pour flacon, seringue, nécessaire à perfusion, accessoires de transport, pile rechargeable et chargeur). Dans le doute, consultez votre professionnel de la santé.

Conservation

- VYALEV peut être gardé à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant au plus 28 jours. Il est recommandé de garder à la température ambiante 1 seule boîte de VYALEV à la fois. Vous devriez noter la date à laquelle les flacons ont été retirés du réfrigérateur pour vous aider à vous en souvenir. Un espace est prévu à cet effet sur la boîte.
- Gardez les boîtes supplémentaires au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), jusqu'à ce que vous en ayez besoin.
- Prélevez toujours toute la solution du flacon dans la seringue. NE conservez PAS la solution VYALEV dans le flacon pour l'utiliser plus tard.
- Jetez VYALEV s'il a été conservé à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant plus de 28 jours.
- NE congelez PAS la solution VYALEV et N'utilisez PAS la solution si elle a été congelée.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Solution VYALEV

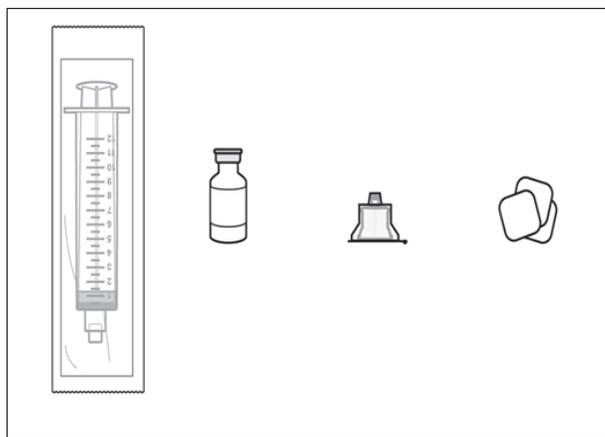
- **La couleur de la solution VYALEV peut varier et n'a aucune incidence sur la qualité du produit.** La solution peut être incolore, ou avoir une couleur allant du jaune pâle au brun, et possiblement prendre une teinte violette ou rouge. La couleur peut devenir plus foncée quand la solution est dans la seringue.
- N'utilisez PAS la solution si elle est trouble ou si elle contient des flocons ou des particules.
- Si le flacon VYALEV a été réfrigéré avant son utilisation, sortez-le du réfrigérateur et laissez-le à la température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 30 minutes.
- **NE diluez PAS** la solution VYALEV et ne remplissez pas la seringue d'aucune autre substance que celle prescrite par votre professionnel de la santé.

Articles jetables (adaptateur pour flacon et seringue)

- Un nouvel adaptateur pour flacon doit être utilisé avec chaque nouveau flacon VYALEV.
- **N'utilisez PAS** la solution VYALEV si elle est restée dans la seringue plus de 24 heures.

A. Prélèvement de la solution du flacon VYALEV dans la seringue

1. **Assurez-vous que la surface sur laquelle vous disposerez les articles est propre.** Cette mesure aidera à éviter toute contamination.
2. **Rassemblez les articles suivants (voir la *Figure A*) :**
 - Seringue
 - Flacon VYALEV
 - Adaptateur pour flacon
 - Tampons d'alcool



Seringue Flacon de solution Adaptateur pour flacon Tampons d'alcool

Figure A

3. Vérifiez si les articles sont périmés et si leur emballage est endommagé, notamment le flacon VYALEV (voir la *Figure B*), l'adaptateur pour flacon et la seringue.

- Vérifiez qu'il s'agit bien de la solution VYALEV prescrite par votre professionnel de la santé.
- **N'utilisez PAS** la solution VYALEV, l'adaptateur pour flacon ou la seringue s'ils sont périmés.
- **N'utilisez AUCUN** article dont l'emballage stérile a été endommagé avant l'utilisation.

Remarque : L'emballage du nécessaire à perfusion, de l'adaptateur pour flacon et de la seringue indique non seulement que ces produits sont stériles, mais aussi la manière dont ils ont été stérilisés.

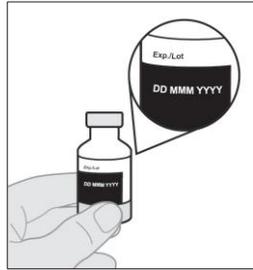


Figure B

4. Examinez le contenu du flacon VYALEV (voir la Figure C).

- **Assurez-vous que :**
 - le liquide n'est pas trouble;
 - le liquide ne contient pas de particules.



Figure C

- **N'utilisez PAS** la solution VYALEV si elle est trouble ou si elle contient des flocons ou des particules.
- Si le flacon a été réfrigéré avant son utilisation, retirez-le du réfrigérateur et laissez-le à la température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil, pendant 30 minutes. **NE réchauffez PAS** la solution VYALEV (dans le flacon ou la seringue) d'aucune autre façon qu'en la laissant à la température ambiante. Par exemple, **NE la réchauffez PAS** au micro-ondes ou dans l'eau chaude.

5. Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon, puis séchez-les (voir la Figure D).



Figure D

6. Préparez le flacon VYALEV.

- Retirez le capuchon du flacon (voir la *Figure E*).

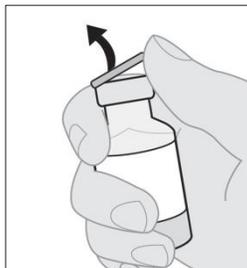


Figure E

- Essuyez le dessus du flacon avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher (voir la *Figure F*). Cette mesure aidera à éviter toute contamination.



Figure F

7. Fixez l'adaptateur pour flacon au flacon VYALEV.

- Pour connaître les étapes détaillées, veuillez consulter le **mode d'emploi de l'adaptateur pour flacon**.



Remarque : Votre professionnel de la santé vous remettra le mode d'emploi de l'adaptateur pour flacon. Si vous avez des doutes sur les instructions ou si vous avez égaré le mode d'emploi, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Adaptateur pour flacon

8. Préparez la seringue.

- Prenez une nouvelle seringue et retirez-la de son emballage.
- Appuyez sur le piston doté d'une butée en caoutchouc pour expulser complètement l'air (voir la *Figure G*).

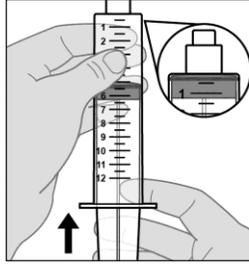


Figure G

- Pour réduire au minimum le risque d'infections, **NE laissez PAS** l'embout d'un article jetable toucher une surface qui n'est pas propre. En cas de contact, jetez l'adaptateur ou la seringue et remplacez-les par des articles neufs.

9. **Tout en tenant fermement l'adaptateur pour flacon, fixez la seringue à l'adaptateur pour flacon en la poussant, puis en la vissant en place (voir la Figure H).**

- **NE serrez PAS** trop.

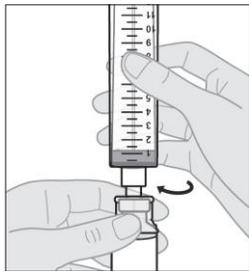


Figure H

10. **Tenez la seringue à la verticale, avec le flacon VYALEV au-dessus de la seringue (voir la Figure I).**

Remarque : Votre adaptateur pour flacon peut être différent de celui illustré à la Figure I.

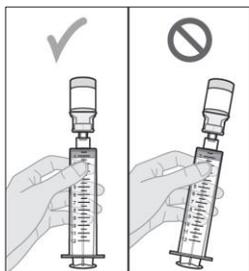


Figure I

11. **Prélevez tout le contenu du flacon dans la seringue.**

- Tout en tenant fermement la seringue d'une main, tirez sur la tige du piston avec l'autre main

pour prélever tout le contenu du flacon VYALEV dans la seringue jusqu'à la marque de 12 mL environ ou jusqu'à ce que vous voyiez de l'air (espace non rempli de liquide) à l'extrémité de la seringue, près de l'embout (voir la *Figure J*).

Remarques :

- Il est important de tenir la seringue bien droite de sorte qu'elle pointe vers le haut.
- Prélevez toujours tout le contenu du flacon VYALEV dans la seringue.
- Vous verrez de l'air (espace non rempli de liquide) à l'extrémité de la seringue, là où se trouve l'embout.

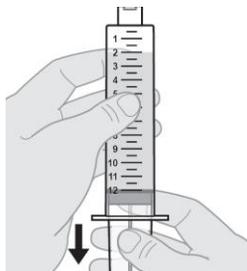


Figure J

12. Vérifiez s'il y a des bulles d'air.

- S'il y a de grandes bulles d'air, il faut les éliminer. La présence d'air peut avoir une incidence sur l'exactitude de l'administration de la dose.
 - Comme il est illustré dans la *Figure K*, de petites bulles sont acceptables et la présence d'air à l'extrémité de la seringue où se trouve l'embout (espace non rempli de liquide) est prévisible.
 - Comme il est illustré dans la *Figure L*, les grandes bulles d'air ne sont pas acceptables. De l'air à l'extrémité de la seringue où se trouve l'embout (espace non rempli de liquide) est prévisible, mais ce n'est pas le cas des plus grandes bulles.
- a. SI VOUS VOYEZ DE GRANDES BULLES D'AIR, passez à la **section B : Élimination manuelle des bulles d'air**.
 - b. SI VOUS VOYEZ DE PETITES BULLES D'AIR ou SI VOUS NE VOYEZ PAS DE BULLES D'AIR, passez à la **section C : Élimination de l'air de la seringue**.

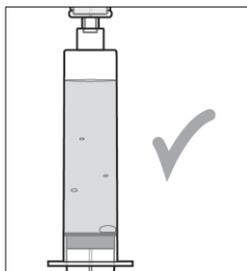


Figure K

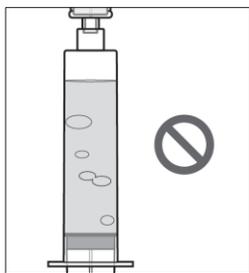


Figure L

B. Élimination manuelle des bulles d'air

13. Rassemblez les bulles en une seule bulle d'air.

- a. Faites tourner la seringue lentement et doucement dans un sens, puis dans l'autre (voir la Figure M). **N'agitez PAS** la seringue et **NE tapez PAS** dessus pour éliminer les bulles d'air.

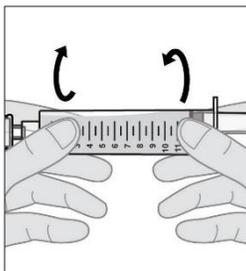


Figure M

Remarque : S'il y a encore des bulles d'air, réunissez les bulles en retournant doucement la seringue (voir la Figure N).

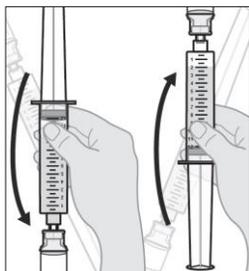


Figure N

- b. Lorsque les grandes bulles d'air sont réunies en une seule bulle d'air, passez à l'étape suivante.

C. Élimination de l'air de la seringue

14. Poussez l'air hors de la seringue.

- Avec le flacon toujours fixé à la seringue, pointez la seringue vers le haut.
- Poussez lentement l'air hors de la seringue, dans le flacon (voir la *Figure O*).
- Continuez de pousser jusqu'à ce que tout l'air soit expulsé hors de la seringue, dans le flacon, et qu'un peu de solution soit visible dans l'embout de la seringue.

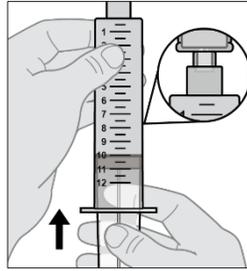


Figure O

Remarques :

- Vous sentirez une certaine résistance lorsque l'air entrera dans le flacon.
- Si la seringue est légèrement inclinée et ne pointe pas directement vers le haut, il se peut que vous remarquiez une petite bulle d'air dans le coin (voir la *Figure P*). C'est acceptable.

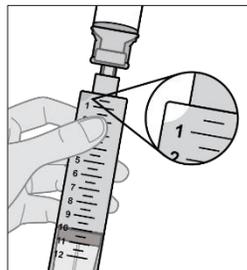


Figure P

15. Retournez la seringue et le flacon de façon à ce que ce dernier soit placé à la verticale sur la table (voir la *Figure Q*).

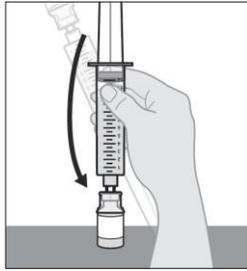


Figure Q

16. Retirez la seringue de l'adaptateur pour flacon.

- a. Tenez fermement l'adaptateur pour flacon d'une main et le corps de la seringue de l'autre.
- b. Dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon (voir la *Figure R*). Lorsque vous détachez la seringue du flacon, **NE poussez PAS** sur le piston, sinon la solution s'écoulera de la seringue.
- c. Placez la seringue sur une surface propre, en vous assurant que l'embout n'entre pas en contact avec une surface qui n'est pas propre. Pour réduire au minimum le risque d'infections, **NE laissez PAS** l'embout d'un article jetable toucher une surface qui n'est pas propre. En cas de contact, jetez l'adaptateur ou la seringue et remplacez-les par des articles neufs.

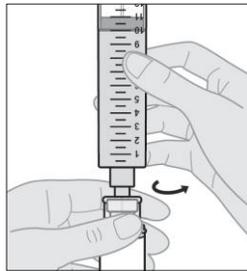


Figure R

17. La seringue est maintenant prête à être utilisée. Suivez la prochaine étape, comme il est indiqué dans le *mode d'emploi de la pompe VYAFUSER destiné aux patients*.



Votre professionnel de la santé vous remettra le mode d'emploi de la pompe VYAFUSER. Si vous avez des doutes sur les instructions ou si vous avez égaré le mode d'emploi, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Mode d'emploi de la pompe VYAFUSER destiné aux patients

D. Mise au rebut

- 18. Les flacons utilisés, auxquels les adaptateurs sont encore fixés, doivent être mis au rebut conformément aux règlements locaux ou selon les directives de votre professionnel de la santé.**

Des questions ou des préoccupations?

Si vous avez des questions, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Pour toute question ou préoccupation, visitez le site Web du fabricant (www.abbvie.ca) ou le site Web du programme de soutien aux patients (www.abbviecare.ca), ou téléphonez au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 3 mai 2023

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

VYALEV^{MC} est une marque de commerce d'AbbVie AB.

VYAFUSER^{MC} est une marque de commerce d'AbbVie AB.

Toutes les marques de commerce et tous les noms de produits, noms d'entreprises ou logos figurant dans ce document qui ne sont pas des marques de commerce détenues par AbbVie ou accordées sous licence à AbbVie sont utilisés à des fins d'identification uniquement et appartiennent à leurs propriétaires respectifs. Aucun droit ou licence n'est accordé à AbbVie de façon implicite ou autrement pour l'utilisation de marques de commerce appartenant à des tiers.