

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrUBRELVY®**

Comprimés d'ubrogé pant

Comprimés, 50 mg et 100 mg, voie orale

Antagoniste du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)

Traitement de la migraine

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

Date d'autorisation initiale :  
10 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256191

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

*Aucune au moment de l'autorisation*

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	7
7.1.1 Femmes enceintes .....	7
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées .....	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>8</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants .....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	10

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	10
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	10
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>10</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	10
9.3	Interactions médicament-comportement .....	11
9.4	Interactions médicament-médicament .....	11
9.5	Interactions médicament-aliment .....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	14
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	19
	Traitement des crises de migraine avec ou sans aura.....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>24</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

UBRELVY® (comprimés d'ubrogépan) est indiqué pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

Les études cliniques portant sur UBRELVY n'ont pas été menées chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent au médicament de façon différente des patients plus jeunes. Il faut faire preuve de prudence dans la détermination de la dose chez les patients âgés compte tenu de l'altération plus fréquente des fonctions hépatique et rénale dans cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

UBRELVY est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ubrogépan, 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](#);
- en concomitance avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), comme le kétoconazole, l'itraconazole ou la clarithromycine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- La dose quotidienne maximale d'UBRELVY ne doit pas dépasser 200 mg.
- Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une forme grave d'insuffisance hépatique (classe C de Child-Pugh) ou rénale (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 29 mL/min) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- UBRELVY est contre-indiqué chez les patients qui prennent un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients qui prennent un inhibiteur ou un inducteur léger ou modéré de la CYP3A4 ainsi qu'un inhibiteur de la protéine de résistance

du cancer du sein (BCRP ou *breast cancer resistance protein*) ou de la glycoprotéine P (P-gp) seulement (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- La consommation d'un repas riche en matières grasses retarde l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales d'ubrogéant (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Adultes (≥ 18 ans)** : La dose recommandée d'UBRELVY est de 50 mg ou de 100 mg à prendre par voie orale avec ou sans nourriture. Au besoin, une deuxième dose facultative peut être prise au moins 2 heures après la dose initiale. La dose quotidienne maximale est de 200 mg. L'innocuité de la prise de plus de 16 doses sur une période de 30 jours n'a pas été établie.
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez l'enfant.
- **Personnes âgées** : Les données sur l'utilisation d'UBRELVY chez les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'UBRELVY est utilisé chez des patients âgés. La dose recommandée chez ces patients est de 50 mg. La deuxième dose facultative ne doit pas non plus dépasser 50 mg, pour une dose quotidienne maximale de 100 mg.
- **Patients atteints d'insuffisance hépatique** : UBRELVY est métabolisé principalement dans le foie. L'exposition à l'ubrogéant est accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose initiale et la deuxième dose facultative ne doivent pas dépasser 50 mg chacune, pour une dose quotidienne maximale de 100 mg (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- **Patients atteints d'insuffisance rénale** : Il existe peu de données sur l'utilisation d'UBRELVY chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Bien que la clairance rénale ne soit pas une voie d'élimination importante de l'ubrogéant, il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) en limitant à 50 mg la dose initiale et la deuxième dose facultative, pour une dose quotidienne maximale de 100 mg. L'utilisation d'UBRELVY chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) n'est pas recommandée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.3 Reconstitution

Sans objet.

#### 4.4 Administration

UBRELVY doit être pris par voie orale avec ou sans nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 5 SURDOSAGE

Une dose suprathérapeutique de 400 mg (2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) administrée 1 fois par jour pendant 10 jours s'est révélée sûre et a été bien

tolérée par des volontaires en bonne santé. La demi-vie d'élimination de l'ubrogé pant étant d'environ 5 à 7 heures, la surveillance des patients qui ont pris une surdose d'UBRELVY doit donc se poursuivre pendant au moins 24 heures ou tant que les symptômes ou les signes persistent.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, contacter le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à 50 mg, à 100 mg	dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, mannitol, cellulose microcristalline, copolymère d'acétate de vinyle et de polyvinylpyrrolidone, chlorure de sodium, stéarylfumarate de sodium, succinate de polyéthylène glycol de vitamine E

Les comprimés UBRELVY à 50 mg destinés à la voie orale sont de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes, en forme de capsule, et portent l'inscription « U50 » gravée sur une des faces.

Les comprimés UBRELVY à 100 mg destinés à la voie orale sont de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes, en forme de capsule, et portent l'inscription « U100 » gravée sur une des faces.

Les comprimés sont conditionnés dans des sachets unidoses et offerts en boîtes de :

- 1 sachet (échantillon remis au médecin seulement);
- 10 sachets.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

La somnolence est un effet indésirable fréquent associé à l'utilisation d'UBRELVY. Il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

### Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire, œdème du visage et dyspnée, ont été signalées à la suite de l'utilisation d'UBRELVY. La plupart des réactions se sont

manifestées dans les heures suivant l'administration et n'étaient pas graves. Certaines réactions d'hypersensibilité ont mené à l'abandon du traitement. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, cesser l'utilisation d'UBRELVY et instaurer un traitement approprié.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

L'utilisation d'UBRELVY pourrait diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, phénomène qui doit être pris en compte au moment de choisir la dose de contraceptif oral à prescrire. Il faut également envisager l'utilisation d'une méthode contraceptive d'appoint (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'utilisation d'UBRELVY chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

Dans les études cliniques, l'utilisation d'UBRELVY pendant la grossesse a été très limitée. Les données sur l'exposition au médicament durant la grossesse recueillies dans le cadre de ces études ne sont pas suffisantes pour quantifier le risque associé à l'utilisation de l'ubrogéant pour la mère, le fœtus et le nourrisson. UBRELVY ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bienfait attendu pour la mère l'emporte sur le risque possible pour le fœtus.

Le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP) jouerait un rôle important dans le maintien d'une grossesse normale et saine.

Dans les études menées chez l'animal, des effets indésirables sur le développement embryofœtal ont été observés à la suite de l'administration d'ubrogéant pendant la grossesse, y compris l'avortement spontané et l'augmentation de la mortalité embryofœtale chez le lapin et la diminution du poids corporel des rejetons chez le rat, à des doses plus fortes que celles utilisées dans un contexte clinique et qui étaient associées à des effets toxiques chez les mères (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dans les études de toxicité embryofœtale menées chez le rat et le lapin, aucune malformation ni variation viscérale, coronale ou squelettique externe liée au traitement n'a été observée. Par conséquent, aucun signe de tératogénicité d'UBRELVY n'a été observé chez le rat ou le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Plusieurs études indiquent que les femmes atteintes de migraine pourraient présenter un risque accru de prééclampsie et d'hypertension gestationnelle.

#### *Registre des grossesses*

Un registre sera mis en place pour recueillir de l'information sur l'effet de l'exposition à UBRELVY pendant la grossesse. De plus amples renseignements suivront.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur l'importance du passage de l'ubrogéant dans le lait maternel, sur les effets de l'ubrogéant sur le nourrisson allaité, ni sur ses effets sur la production de lait. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

Chez des rates en lactation, l'administration d'ubrogéant par voie orale s'est traduite par des concentrations du médicament dans le lait qui étaient comparable aux concentrations plasmatiques maximales (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Une diminution indésirable du poids corporel a été observée chez les rats pendant la période de lactation (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson, ainsi que le besoin clinique d'UBRELVY pour la mère et les effets indésirables possibles du médicament ou de l'affection maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

Si une mère est traitée par UBRELVY, il faut surveiller étroitement le bébé allaité pour s'assurer qu'il prend du poids comme prévu et qu'il se développe normalement.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'UBRELVY n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur UBRELVY ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour établir s'ils répondent différemment au traitement que les patients plus jeunes. En général, les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique et rénale, ce qui peut avoir une incidence sur l'exposition à l'ubrogéant. Il faut faire preuve de prudence au moment de choisir la dose à administrer aux patients âgés, en limitant à 50 mg chacune la dose initiale et la deuxième dose facultative (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'ubrogéant est généralement sûr et bien toléré. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée, et leur fréquence était faible et comparable entre les patients traités par l'ubrogéant et ceux qui recevaient le placebo. Les effets indésirables le plus souvent signalés sont les nausées, la somnolence et la sécheresse de la bouche (voir le [Tableau 2](#)).

Dans une étude ouverte de 52 semaines, 2,5 % des patients ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable, mais aucun effet unique n'a mené à l'abandon du traitement chez plus de 2 patients. La fréquence des effets indésirables graves associés à l'ubrogéant dans cette

étude était faible et comparable à celle observée avec le traitement habituel, défini comme les médicaments que le patient utilisait généralement pour soulager une crise de migraine (4,1 % – soins habituels; 2,2 % – ubrogéant à 50 mg; 2,9 % – ubrogéant à 100 mg).

## 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 des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité d'UBRELVY a été évaluée chez 3 664 sujets ayant reçu au moins 1 dose du médicament. Dans les 2 études de phase III à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo menées chez des adultes atteints de migraine (ACHIEVE I et ACHIEVE II), 1 439 patients en tout ont reçu UBRELVY à 50 mg ou à 100 mg (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Parmi les patients traités par UBRELVY dans ces 2 études, environ 89 % étaient des femmes, 82 % étaient de race blanche, 15 %, de race noire, 1 %, d'origine asiatique et 17 %, d'origine hispanique ou latino-américaine. L'âge moyen au moment de l'admission à l'étude était de 41 ans (plage de 18 à 75 ans).

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables observés dans les études comparatives avec placebo.

**Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez au moins 2 % des patients traités par l'une des deux doses d'UBRELVY et à une fréquence au moins 2 fois plus grande que celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans les études 1 et 2 (ACHIEVE I et II)**

	UBRELVY à 50 mg n = 954 (%)	UBRELVY à 100 mg n = 485 (%)	Placebo n = 984 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausées*	2	4	2
Sécheresse de la bouche*	< 1	2	1
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Somnolence*	1	2	1
* La majorité de ces effets indésirables étaient légers, et aucun n'était grave.			

Dans les études cliniques comparatives, le sexe, la race, l'âge et le risque cardiovasculaire n'ont pas eu d'influence sur la fréquence des effets indésirables.

L'innocuité à long terme a été évaluée chez 813 patients qui ont suivi le traitement de façon intermittente pendant une période maximale de 1 an dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte. Les patients étaient autorisés à traiter jusqu'à 8 épisodes de migraine

par mois par UBRELVY. En tout, 421 patients ont été exposés à UBRELVY à 50 mg ou à 100 mg pendant au moins 6 mois, et 364 patients ont été exposés à ces doses pendant au moins 1 an. Tous ces patients ont traité au moins 2 crises de migraine par mois, en moyenne. Dans cette étude, 21 454 épisodes de migraine ont été traités par UBRELVY. Le profil d'innocuité global du médicament dans le cadre de l'étude ouverte de 52 semaines visant à évaluer l'innocuité à long terme correspondait à celui observé dans les études comparatives avec placebo (ACHIEVE I et II) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

L'innocuité et l'efficacité d'UBRELVY n'ont pas été étudiées chez les enfants.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Aucun effet indésirable peu fréquent (< 2 %) associé à UBRELVY n'a été mis en évidence dans les études cliniques.

### **8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Aucun résultat anormal aux analyses biomédicales n'a été mis en évidence pendant les études cliniques.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

En plus des effets indésirables signalés pendant les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité (p. ex. éruption cutanée, urticaire, œdème du visage et dyspnée) ont été observées après la mise en marché du produit.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

L'ubrogéant est métabolisé principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs de la CYP3A4 ont été mises en évidence. L'utilisation concomitante d'UBRELVY et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'ubrogéant est un faible inhibiteur des isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, de la monoamine-oxydase A (MAO-A) et de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1). On ne s'attend pas à ce que son pouvoir d'inhibition in vitro soit cliniquement important. L'ubrogéant n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Il n'est pas non plus un inducteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'ubrogéant étant un substrat de la BCRP et de la P-gp, des transporteurs d'efflux, in vitro, l'administration concomitante d'un inhibiteur de la BCRP et (ou) de la P-gp (p. ex. quinidine, carvedilol, eltrombopag, curcumine) peut donc augmenter l'exposition à l'ubrogéant

L'ubrogéant est un faible substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP1B3 et du transporteur d'anions organiques (OAT) OAT1, mais il n'est pas un substrat du transporteur OAT3. Il est un faible inhibiteur des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 et du transporteur de cations organiques (OCT) OCT2. Il n'est pas un inhibiteur des transporteurs suivants : P-gp, BCRP, pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), protéines associées à la multirésistance aux médicaments (MRP) MRP3 et MRP4, OAT1, OAT3 et du polypeptide cotransporteur du taurocholate de sodium (NTCP).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicament-comportement n'ont fait l'objet d'aucune étude.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le [Tableau 3](#) le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses ou d'interactions médicamenteuses potentielles selon l'importance et la gravité attendues de l'interaction.

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4)	EC	Exposition à l'ubrogéant multipliée par 10	L'administration concomitante d'UBRELVY et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Vérapamil (inhibiteur modéré de la CYP3A4)	EC	Exposition à l'ubrogéant multipliée par 3,5	Les patients qui utilisent un inhibiteur modéré de la CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, fluconazole, fluvoxamine, jus de pamplemousse) en concomitance devraient prendre 1 seule dose d'UBRELVY à 50 mg et éviter de prendre une deuxième dose dans les 24 heures.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine (faible inhibiteur de la CYP3A4)	T	Légère augmentation potentielle de l'exposition à l'ubrogéant	Les patients qui utilisent un faible inhibiteur de la CYP3A4 (p. ex. cimétidine) en concomitance devraient prendre UBRELVY à 50 mg comme dose initiale et comme deuxième dose facultative.
Rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4)	EC	Diminution de l'exposition à l'ubrogéant de 80 %	On s'attend à une perte de l'efficacité de l'ubrogéant chez les patients qui prennent un inducteur puissant de la CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, rifampine, millepertuis [herbe de Saint-Jean]). L'utilisation concomitante d'UBRELVY et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 doit être évitée.
Inducteurs faibles ou modérés de la CYP3A4	T	Diminution potentielle de l'exposition à l'ubrogéant	L'utilisation concomitante d'UBRELVY et d'un inducteur faible ou modéré de la CYP3A4 n'a pas été évaluée. Il faut envisager d'utiliser la dose de 100 mg d'UBRELVY lorsque le médicament est administré en concomitance avec un inducteur faible ou modéré de la CYP3A4 (p. ex. armodafinil, modafinil, rufinamide, bosentan, éfavirenz, étravirine, phénobarbital, primidone).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la BCRP ou de la P-gp, des transporteurs d'efflux (p. ex. quinidine, carvedilol, eltrombopag, la curcumine)	T	Augmentation potentielle de l'exposition à l'ubrogéant	L'ubrogéant est un substrat de la BCRP et de la P-gp, des transporteurs d'efflux. Aucune étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de ces transporteurs n'a été menée. Il faut dire aux patients qui utilisent en concomitance un inhibiteur de la BCRP et (ou) de la P-gp seulement de prendre UBRELVY à 50 mg comme dose initiale et comme deuxième dose facultative.
Autres gépants (p. ex. atogéant)	T	Effets pharmacodynamiques additifs potentiels	L'administration concomitante d'UBRELVY et d'un autre gépant (p. ex. atogéant) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.
Contraceptifs oraux	EC	Diminution de 26 % des concentrations plasmatiques maximales d'éthinylœstradiol; aucun effet sur l'ASC; aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de la norelgestromine	Même si l'on ne s'attend pas à ce que cette diminution des concentrations plasmatiques maximales soit cliniquement importante, il faut en tenir compte au moment de choisir la dose du contraceptif oral à prescrire.

Abréviations : EC = étude clinique; T = théorique; ASC = aire sous la courbe; BCRP = *breast cancer resistance protein* (protéine de résistance du cancer du sein; CYP3A4 = isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; P-gp = glycoprotéine P.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée lorsqu'UBRELVY a été administré en concomitance avec de l'acétaminophène, du naproxène, du sumatriptan, un inhibiteur de la pompe à protons (p. ex. ésoméprazole), de l'érenumab ou du galcanézumab.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

UBRELVY peut être pris avec ou sans nourriture. La prise d'UBRELVY avec un repas riche en matières grasses retarde l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'effet de ce retard sur l'efficacité d'UBRELVY reste inconnu.

La consommation de pamplemousse et de jus de pamplemousse pourrait augmenter l'exposition à l'ubrogéant et doit être évitée.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions d'UBRELVY avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Le millepertuis, ou herbe de Saint-Jean (*Hypericum perforatum*), un inducteur puissant de la CYP3A4, est susceptible de diminuer considérablement l'exposition à l'ubrogéant. La prise concomitante d'UBRELVY et de millepertuis doit être évitée.

La curcumine, un inhibiteur de la P-gp (un transporteur d'efflux) et de l'isoenzyme CYP3A4, est susceptible d'augmenter l'exposition à l'ubrogéant. Il faut dire aux patients qui prennent de la curcumine de limiter à 50 mg chacune la dose initiale et la deuxième dose facultative d'UBRELVY.

Les extraits de thé vert sont des inhibiteurs de la P-gp intestinale et de l'isoenzyme CYP3A4. On ne s'attend pas à ce que l'ingestion d'extrait de thé vert ou des catéchines qui y sont associées influence de façon cliniquement significative l'exposition à l'ubrogéant. Cependant, les patients à qui l'on prescrit UBRELVY doivent faire preuve d'une certaine prudence en ce qui concerne la consommation de boissons au thé vert ou d'extrait de thé vert en grande quantité.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

L'effet d'UBRELVY sur les épreuves de laboratoire et (ou) les tests diagnostiques n'a pas fait l'objet d'études.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le CGRP est un neuropeptide présent dans le système nerveux périphérique et central. Pendant une crise de migraine, le CGRP est libéré par les terminaisons nerveuses sensibles, et particulièrement par les terminaisons nerveuses des neurones sensitifs du ganglion trigéminal. L'ubrogéant est un antagoniste de faible poids moléculaire du récepteur du CGRP (gépant) qui se lie à ce dernier avec une forte affinité ( $K_i = 0,07$  nM). Il empêche la fixation du CGRP à son récepteur et exerce un effet antagoniste sur la fonction de ce récepteur.

L'ubrogéant pourrait soulager la migraine en empêchant la vasodilatation neurogène induite par le CGRP, ce qui interrompt la cascade de l'inflammation neurogène induite par le CGRP et (ou) inhibe la transmission centrale des signaux de la douleur depuis le nerf trijumeau jusqu'au noyau trigéminal caudal.

Des études in vitro de lambeaux d'artères coronaire, méningée et cérébrale indiquent que l'ubrogéant n'exerce aucun effet vasoconstricteur dans les artères crâniennes et coronaires.

## 10.2 Pharmacodynamie

Sur le plan de la suppression de la douleur, du soulagement de la douleur, du soulagement durable de la douleur et de la suppression durable de la douleur, une relation exposition-réponse significative a été mise en évidence dans le cas de l'ubrogéant. Les différences entre les doses de 50 mg et de 100 mg se sont révélées minimales (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le risque de consommation abusive du médicament n'a pas été étudié chez l'humain. Les études menées chez l'animal n'indiquaient aucun risque important de consommation abusive, de dépendance au médicament ou d'apparition de symptômes de sevrage.

Dans une étude d'évaluation par électrocardiogramme (ECG), croisée, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et traitement actif, à 4 périodes menée chez des sujets en bonne santé (N = 72), aucun effet pharmacodynamique sur l'intervalle QTcF n'a été observé après l'administration d'une dose unique d'ubrogéant à 100 mg (dose thérapeutique) et à 400 mg (dose supratherapeutique).

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 4 – Résumé des valeurs moyennes (± É.-T.) des paramètres pharmacocinétiques de l'ubrogéant chez des patients atteints de migraine et des sujets en bonne santé**

		<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> médian</b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b> <b>(ng•h/mL)</b>
<b>Patients atteints de migraine,</b> Dose unique	Ubrelvy à 50 mg	143 (148)	1,01	333 (185)
	Ubrelvy à 100 mg	263 (168)	1,95	663 (449)
<b>Sujets en bonne santé,</b> Dose unique	Ubrelvy à 100 mg	274 (99)	1,67	1 221 (430)

Abréviations : ASC<sub>0-t</sub> = aire sous la courbe du temps zéro au temps t; C<sub>max</sub> = concentration maximale; É.-T. = écart-type; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la C<sub>max</sub>.

### Absorption

Après la prise d'UBRELVY par voie orale, l'ubrogéant est rapidement absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont observées environ 1,5 heure après l'administration de la dose.

L'ubrogéant présente un comportement pharmacocinétique proportionnel à la dose dans la plage de 40 à 400 mg.

Lorsqu'UBRELVY a été administré avec un repas riche en matières grasses, l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de l'ubrogéant a été retardée de 2 heures, ce qui a

causé une réduction de 20 % de la concentration maximale ( $C_{max}$ ), mais aucun changement de l'aire sous la courbe (ASC). L'effet de l'exposition retardée à UBRELVY, associée à la consommation d'un repas riche en matières grasses, sur l'efficacité du médicament est inconnu. UBRELVY peut être pris avec ou sans nourriture.

### **Distribution**

L'ubrogéant se lie à 87 % aux protéines plasmatiques in vitro. Le volume de distribution central apparent moyen de l'ubrogéant après l'administration d'une dose unique par voie orale est d'environ 350 L.

### **Métabolisme**

L'ubrogéant est éliminé principalement par métabolisation, et surtout par l'isoenzyme CYP3A4. La molécule mère (l'ubrogéant) et 2 métabolites glucuroconjugés (M15 et M20) étaient les composants en circulation les plus répandus dans le plasma humain. On ne s'attend pas à ce que les métabolites glucuroconjugés contribuent à l'activité pharmacologique de l'ubrogéant puisque M15 était environ 6 000 fois moins puissant dans un test de liaison au récepteur du CGRP tandis que M20 était présent en quantité infime.

### **Élimination**

La demi-vie d'élimination de l'ubrogéant est d'environ 5 à 7 heures. La clairance apparente (CL/F) moyenne du médicament après son administration par voie orale est d'environ 87 L/h. L'ubrogéant est excrété principalement par la voie biliaire/fécale, tandis que la voie rénale constitue une voie d'élimination secondaire. Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'ubrogéant marqué au carbone 14 ( $^{14}C$ ) à des sujets de sexe masculin en bonne santé, 42 % de la dose s'est retrouvée inchangée dans les fèces, et 6 %, dans l'urine.

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : Le comportement pharmacocinétique de l'ubrogéant chez les enfants n'a fait l'objet d'aucune étude. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : Le comportement pharmacocinétique d'UBRELVY chez les patients âgés de 65 ans ou plus a fait l'objet d'une évaluation limitée. La fréquence accrue d'une diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque caractéristique des personnes âgées ainsi que la présence de maladies concomitantes et la prise d'autres médicaments peuvent avoir un effet sur le comportement pharmacocinétique d'UBRELVY dans cette population. Il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est utilisé chez des personnes âgées (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

**Femmes enceintes ou qui allaitent** : On ignore si l'ubrogéant traverse la barrière placentaire chez la femme ou s'il est présent dans le lait maternel. Chez des rates en lactation, l'administration d'ubrogéant par voie orale s'est traduite par des concentrations d'ubrogéant dans le lait qui étaient comparables aux concentrations plasmatiques maximales.

- **Sexe** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique de l'ubrogépanit.
- **Origine ethnique** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a permis d'observer aucune différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique de l'ubrogépanit.
- **Insuffisance hépatique** : Chez des patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante, l'exposition à l'ubrogépanit a augmenté de 7 % lorsque l'atteinte était légère (classe A de Child-Pugh), de 50 % lorsqu'elle était modérée (classe B de Child-Pugh) et de 115 % lorsqu'elle était grave (classe C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il faut dire aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave d'utiliser UBRELVY à 50 mg (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Une analyse pharmacocinétique de population fondée sur les données groupées des études cliniques a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale caractérisée par la ClCr estimée au moyen de l'équation de Cockcroft-Gault. Aucune différence significative dans le comportement pharmacocinétique de l'ubrogépanit n'était prévisible chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr de 30 à 89 mL/min) comparativement à ceux dont la fonction rénale était normale (ClCr > 90 mL/min). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min) n'ont fait l'objet d'aucune étude (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder ce médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C.

## 12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune mesure particulière à prendre pour manipuler ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

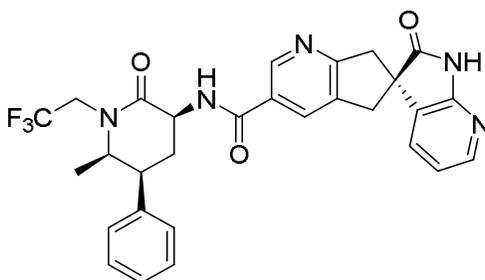
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ubrogé pant

Nom chimique : (3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-méthyl-2-oxo-5-phényl-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)pipéridin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tétrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.  
Le poids moléculaire est 549,6.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ubrogé pant (sous forme d'ubrogé pant trihydraté) est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est entièrement soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone et l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'eau.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Traitement des crises de migraine avec ou sans aura

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients ayant des antécédents de migraine qui ont participé aux études cliniques (population en ITT modifiée)

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (féminin, %)
UBR-MD-01 (étude 1) ACHIEVE I	Étude à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo portant sur une crise de migraine unique et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité	Placebo	456	40,8 (18 à 74)	89,3
		Ubrogé pant à 50 mg	423		89,9
		Ubrogé pant à 100 mg	448	39,7 (18 à 70)	86,2
		Voie d'administration : orale Durée : 60 jours		40,3 (18 à 75)	
UBR-MD-02 (étude 2) ACHIEVE II	Étude à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo portant sur une crise de migraine unique et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité	Placebo	456	41,4 (18 à 73)	88,2
		Ubrogé pant à 50 mg	464	41,1 (18 à 75)	91,2
		Voie d'administration : orale Durée : 60 jours			

Abréviation : ITT = intention de traiter.

L'efficacité d'UBRELVY dans le traitement des crises de migraine a été démontrée dans 2 études multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo portant sur une crise de migraine unique. Ces études ont été menées chez des patients ayant des antécédents de migraine avec et sans aura, conformément à la version bêta de la troisième édition des critères diagnostiques de la Classification internationale des céphalées (*International Classification of Headache Disorders*), ou ICHD-3, et présentant de 2 à 8 crises de migraine par mois avec céphalée d'intensité modérée à élevée. Dans l'étude 1 (ACHIEVE I), les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir UBRELVY à 50 mg ou à 100 mg ou le placebo; dans l'étude 2 (ACHIEVE II), ils ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir UBRELVY à 50 mg ou le placebo. Durant l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser un

médicament préventif classique contre la migraine. Au départ, 23 % des patients prenaient un médicament préventif contre la migraine. Les médicaments préventifs le plus souvent utilisés étaient le topiramate, l'onobotulinumtoxinA, le propranolol et l'amitriptyline.

Ces études ont été menées chez des patients qui présentaient un risque modéré à élevé de maladie cardiovasculaire (11 %), mais en étaient exclus les patients atteints de toute maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire cliniquement significative.

Dans toutes les études, les patients ont reçu comme consigne de traiter une migraine avec céphalée d'intensité modérée à élevée dans les 4 premières heures suivant l'apparition de la douleur. La prise d'une deuxième dose facultative du médicament de l'étude (UBRELVY ou le placebo) ou du médicament habituel utilisé par le patient pour le traitement des crises de migraine était permise de 2 à 48 heures après le traitement initial si le patient ne répondait pas à la première dose ou si la céphalée réapparaissait.

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints étaient le pourcentage de patients ne présentant plus :

- aucune douleur migraineuse, état défini comme une diminution de l'intensité de la céphalée allant d'une douleur modérée ou intense à l'absence de douleur, évaluée 2 heures après l'administration de la dose initiale;
- aucun des symptômes les plus incommodes, état défini comme l'absence des symptômes les plus incommodes signalés par le patient, autres que la céphalée (c.-à-d. la photophobie, la phonophobie ou les nausées), évalués 2 heures après l'administration de la dose initiale.

Chez les patients ayant signalé un ou plusieurs des symptômes les plus incommodes, celui le plus souvent signalé était la photophobie (56 %), suivi de la phonophobie (24 %) et des nausées (19 %).

Le soulagement de la douleur migraineuse (défini comme une diminution de l'intensité de la céphalée allant d'une douleur modérée ou intense à une douleur légère ou à l'absence de douleur) et la suppression de chacun des symptômes, soit la photophobie, la phonophobie et les nausées, constituaient les paramètres d'évaluation secondaires et étaient évalués 2 heures après l'administration de la dose initiale.

Le soulagement durable de la douleur (défini comme une douleur légère ou l'absence de douleur 2 heures après l'administration de la dose et un soulagement continu sans recours au médicament de l'étude ou à un autre médicament pour le traitement des crises de migraine) et la suppression durable de la douleur (définie comme l'absence de douleur 2 heures après l'administration de la dose et une absence continue de douleur sans recours au médicament de l'étude ou à un autre médicament pour le traitement des crises de migraine) étaient évalués 24 et 48 heures après l'administration de la dose.

Dans les 2 études, le pourcentage de patients qui ne présentaient plus aucune douleur migraineuse ni aucun des symptômes les plus incommodes 2 heures après l'administration de la dose initiale était significativement plus élevé chez les patients traités par UBRELVY que chez ceux ayant reçu le placebo. Le [Tableau 6](#) montre les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires.

**Tableau 6 – Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité pour les études ACHIEVE I et ACHIEVE II (population en ITT modifiée<sup>a</sup>)**

	Étude 1			Étude 2	
	UBRELVY à 50 mg (N <sup>a</sup> = 423)	UBRELVY à 100 mg (N <sup>a</sup> = 448)	Placebo (N <sup>a</sup> = 456)	UBRELVY à 50 mg (N <sup>a</sup> = 464)	Placebo (N <sup>a</sup> = 456)
<b>Suppression de la douleur 2 heures après l'administration</b>					
N <sup>b</sup>	422	448	456	464	456
% de répondeurs	19,2	21,2	11,8	21,8	14,3
Valeur de <i>p</i>	0,0017	0,0001		0,0065	
<b>Absence des symptômes les plus incommodants 2 heures après l'administration</b>					
N <sup>b</sup>	420	448	454	463	456
% de répondeurs	38,6	37,7	27,8	38,9	27,4
Valeur de <i>p</i>	0,0003	0,0008		0,0005	
<b>Soulagement de la douleur 2 heures après l'administration</b>					
N <sup>b</sup>	422	448	456	464	456
% de répondeurs	60,7	61,4	49,1	62,7	48,2
Valeur de <i>p</i>	0,0002	0,0002		< 0,0001	
<b>Soulagement durable de la douleur entre 2 et 24 heures<sup>d</sup> après l'administration</b>					
N <sup>c</sup>	413	434	447	449	443
% de répondeurs	36,3	38,0	20,8	36,7	21,0
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Suppression durable de douleur entre 2 et 24 heures<sup>d</sup> après l'administration</b>					
N <sup>c</sup>	418	441	452	457	451
% de répondeurs	12,7	15,4	8,6	14,4	8,2
Valeur de <i>p</i>	NS	0,0018		0,0051	

Abréviation : NS = non statistiquement significatif; ITT = intention de traiter.

<sup>a</sup> Population en ITT modifiée : tous les patients répartis aléatoirement qui avaient reçu au moins 1 dose du produit expérimental, chez qui l'intensité de la céphalée migraineuse avait été mesurée au départ et chez qui au moins 1 évaluation de l'intensité de la céphalée migraineuse ou des symptômes associés à la migraine avait été réalisée 2 heures ou moins après l'administration de la dose initiale.

<sup>b</sup> Nombre de patients pour lesquels il ne manque aucune évaluation des paramètres réalisée 2 heures ou moins après l'administration de la dose initiale dans la population en ITT modifiée.

<sup>c</sup> Nombre de patients chez qui un soulagement ou une suppression durables de la douleur ont pu être constatés entre 2 et 24 heures après l'administration de la dose initiale dans la population en ITT modifiée.

<sup>d</sup> La suppression durable de la douleur et le soulagement durable de la douleur ont également été évalués entre 2 et 48 heures après l'administration, et les résultats concordaient avec ceux obtenus entre 2 et 24 heures après l'administration.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** À des doses élevées chez le rat, une diminution du gain de poids et une vacuolisation réversible de l'épithélium de l'intestin grêle ont été constatées à des expositions correspondant à 8,5 fois l'exposition clinique prévue (aire sous la courbe [ASC]) après l'administration d'une dose de 200 mg. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe jusqu'à la dose la plus élevée ayant été testée, laquelle représentait 81 fois l'exposition clinique prévue après l'administration d'une dose de 200 mg.

**Génotoxicité :** L'ubrogé pant a donné des résultats négatifs au test d'Ames, au test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois et test du micronoyau in vivo sur moelle osseuse de rat.

**Cancérogénicité :** Des études de cancérogénicité d'une durée de 2 ans ont été menées chez des souris CD-1 ayant reçu des doses d'ubrogé pant allant jusqu'à 50 mg/kg/jour et chez des rats Wistar-Han ayant reçu des doses d'ubrogé pant allant jusqu'à 100 mg/kg/jour dans le cas des mâles et jusqu'à 150 mg/kg/jour dans le cas des femelles. L'administration d'ubrogé pant par voie orale pendant 104 semaines n'a entraîné la formation de tumeurs ni chez les rats ni chez les souris. La dose la plus élevée testée chez les souris est similaire à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) (200 mg/jour) en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). L'exposition plasmatique (ASC) à la dose la plus élevée testée chez les rats est environ 25 fois celle observée chez l'humain à la DMRH de 200 mg/jour.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** L'administration d'ubrogé pant (à raison de 1,5, de 5, de 25 et de 125 mg/kg/jour) par voie orale à des rates gravides au cours de l'organogenèse n'a entraîné aucune toxicité embryofœtale. L'exposition plasmatique (ASC) à une dose élevée chez l'animal est environ 45 fois celle observée chez l'humain à la DMRH de 200 mg/jour.

Dans une étude similaire menée sur des lapines à des doses de 15, de 45, de 75 ou de 250 mg/kg/jour administrées par voie orale, une toxicité maternelle se traduisant par la présence de sang dans le bac de la cage, des avortements spontanés, une perte de poids et une diminution de la consommation de nourriture a été observée à la dose de 250 mg/kg/jour, ce qui a conduit à l'euthanasie précoce des animaux de ce groupe avant l'évaluation de la portée. À la dose de 75 mg/kg/jour, on a constaté une toxicité maternelle, mais aucune toxicité embryofœtale. Les concentrations plasmatiques (ASC) à la dose la plus élevée sans effet indésirable sur le développement embryofœtal chez le lapin (75 mg/kg/jour) sont environ 8 fois celles observées chez l'humain à la DMRH.

Dans les études de toxicité embryofœtale menées chez le rat et le lapin, aucune malformation ni variation viscérale, coronale ou squelettique externe liée au traitement n'a été observée. L'ubrogé pant ne s'est pas révélé tératogène dans ces études.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal où des rates ont reçu l'ubrogéant par voie orale à des doses de 25, de 60 et de 160 mg/kg/jour durant la gestation et la lactation, une diminution du poids des mères et de la consommation de nourriture aux doses égales ou supérieures à 60 mg/kg/jour a entraîné une baisse du poids chez les petits aux mêmes doses. Aucun effet sur le développement touchant la maturation sexuelle, la mémoire et l'apprentissage, ou la fertilité n'a été observé. L'ubrogéant était excrété dans le lait maternel à des concentrations comparables aux concentrations plasmatiques maximales. L'exposition plasmatique (ASC) à la dose sans effet (25 mg/kg/jour) est environ 15 fois celle observée chez l'humain à la DMRH.

**Altération de la fertilité :** À des doses allant jusqu'à 160 mg/kg/jour, l'ubrogéant n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité et la capacité de reproduction des rats et des rates.

**Toxicité chez les jeunes animaux :** L'administration par voie orale de doses d'ubrogéant allant jusqu'à 160 mg/kg/jour à des rats du jour 28 suivant la naissance jusqu'au jour 70 suivant la naissance a été associée à une diminution du poids corporel et à une prise de poids ainsi qu'à des effets sur l'habituation du réflexe de sursaut acoustique chez les mâles à la dose de 160 mg/kg/jour et sur l'apprentissage et la mémoire chez les femelles à une dose égale ou supérieure à 20 mg/kg/jour durant la période d'administration du médicament; cependant, ces effets ont complètement disparu durant la période sans administration du médicament et n'ont pas été considérés comme étant nocifs. Aucun autre effet lié au médicament n'a été observé. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mâles et les femelles était de 160 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique (ASC) à la DSENO est d'environ 90 fois celle estimée chez l'enfant.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrUBRELVY®

#### Comprimés d'ubrogéant

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

#### Pourquoi utilise-t-on UBRELVY?

UBRELVY est utilisé pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes.

#### Comment UBRELVY agit-il?

L'ingrédient actif d'UBRELVY est l'ubrogéant, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « gépants ». UBRELVY agit en bloquant l'activité d'une substance chimique appelée peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP). Pendant une crise de migraine, ce peptide est libéré par les terminaisons nerveuses et se lie aux récepteurs de la douleur dans le cerveau. UBRELVY empêche le peptide lié au gène de la calcitonine de se lier à ces récepteurs de la douleur pour atténuer ou enrayer les symptômes de la migraine. UBRELVY n'a aucun effet sur les vaisseaux sanguins.

#### Quels sont les ingrédients d'UBRELVY?

Ingrédient médicinal : ubrogéant

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, mannitol, cellulose microcristalline, copolymère d'acétate de vinyle et de polyvinylpyrrolidone, chlorure de sodium, stéaryl fumarate de sodium, succinate de polyéthylèneglycol de vitamine E

#### UBRELVY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à 50 mg et à 100 mg à prendre par voie orale.

### **N'utilisez pas UBRELVY si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à UBRELVY ou à l'un des ingrédients qu'il contient;
- vous prenez des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), comme le kétoconazole, l'itraconazole et la clarithromycine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser UBRELVY, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez une maladie du foie grave;
- si vous avez une maladie des reins grave.

### **Autres mises en garde**

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'utilisation d'UBRELVY pourrait causer de la somnolence. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous vous sentez après avoir pris UBRELVY.

#### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas UBRELVY à un enfant âgé de moins de 18 ans, car l'utilisation d'UBRELVY n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Contraceptifs oraux**

Votre professionnel de la santé peut vous aider à choisir le bon contraceptif oral à utiliser pendant le traitement par UBRELVY. Vous pouvez également recourir à d'autres méthodes contraceptives en complément aux contraceptifs oraux.

#### **Grossesse et allaitement**

UBRELVY n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si UBRELVY nuira à l'enfant à naître. Consultez votre professionnel de la santé si vous essayez de devenir enceinte ou croyez être enceinte pendant que vous prenez UBRELVY. Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques possibles liés à l'utilisation d'UBRELVY pendant la grossesse.

Un registre pour les femmes qui utilisent UBRELVY durant la grossesse sera bientôt accessible. Le but de ce registre est de recueillir de l'information sur votre santé et celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous utilisez UBRELVY, demandez à votre médecin si vous pouvez vous inscrire à ce registre.

On ignore si UBRELVY est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, il est important d'en informer votre professionnel de la santé. Celui-ci vous aidera à déterminer si vous devez cesser d'allaiter ou d'utiliser UBRELVY. Si vous allaitez pendant que vous utilisez

UBRELVY, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de surveiller le poids de votre bébé et les étapes de son développement.

### **Personnes âgées**

Si vous avez plus de 65 ans, votre professionnel de la santé pourrait vous dire de prendre la dose la plus faible d'UBRELVY. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

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

### **Les produits suivants pourraient interagir avec UBRELVY :**

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (causées par les champignons), comme le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole;
- les antibiotiques, comme la clarithromycine, la ciprofloxacine et la rifampine;
- les médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée, comme le vérapamil, le carvédilol et le bosentan;
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions, comme la phénytoïne, le rufinamide et la primidone;
- les barbituriques;
- la fluvoxamine, utilisée pour traiter la dépression ou le trouble obsessionnel-compulsif;
- la cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil, comme l'armodafinil et le modafinil;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme l'éfavirenz et l'étravirine;
- la quinidine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- l'eltrombopag, utilisé pour traiter les troubles sanguins;
- d'autres médicaments appelés « gépants »;
- les contraceptifs oraux;
- le pamplemousse et le jus de pamplemousse;
- le millepertuis (herbe de Saint-Jean);
- la curcumine (curcuma);
- boissons au thé vert ou extrait de thé vert consommés en grande quantité.

## Comment utiliser UBRELVY?

- Prenez toujours UBRELVY exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Consultez ce dernier si vous avez le moindre doute.

## Dose habituelle

- La dose recommandée d'UBRELVY est de 50 mg ou de 100 mg à prendre par voie orale avec ou sans nourriture.
- Au besoin, une deuxième dose facultative peut être prise au moins 2 heures après la dose initiale.
- La dose quotidienne maximale est de 200 mg.
- On ignore s'il est sûr de prendre plus de 16 doses sur une période de 30 jours.
- Ne dépassez pas la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.

## Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'UBRELVY, contactez immédiatement 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.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à UBRELVY?

Lorsque vous utilisez UBRELVY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles, dont la plupart sont d'intensité légère à modérée, comprennent ceux énumérés ci-dessous. S'ils deviennent graves, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

- Nausées
- Sécheresse de la bouche
- Somnolence

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	
<b>INCONNU</b>			
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage et (ou) essoufflement			✓

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- 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](http://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 ce médicament entre 15 et 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

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

**Pour en savoir plus sur UBRELVY :**

- Parlez-en à 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](http://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](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 10 novembre 2022

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

UBRELVY et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.