

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**DAURISMO^{MD}**

Comprimés de glasdégib

Comprimés de glasdégib (sous forme de maléate de glasdégib) à 25 mg et à 100 mg, pour la voie orale

Antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
APR 27, 2020
Date de révision :
31 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265952

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	[2022-01]
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	[2022-01]
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	[2022-10]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	[2022-10]

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1. Enfants	4
1.2. Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4. Administration	10
4.5. Dose omise	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1. Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1. Aperçu des effets indésirables	17
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
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	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.4.	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5.	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7.	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1.	Mode d'action	25
10.2.	Pharmacodynamie.....	25
10.3.	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ÉTUDES CLINIQUES	29
14.1.	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	29
14.2.	Résultats de l'étude	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DAURISMO (glasdégib), en association avec de la cytarabine à faible dose, est indiqué pour le traitement des patients adultes ayant récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et n'ayant jamais reçu de traitement auparavant qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats pour une chimiothérapie d'induction intensive.

Restrictions concernant la distribution

DAURISMO n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlé appelé *programme de prévention de la grossesse pour DAURISMO* (PPGD). Seuls les médecins et les pharmacies qui sont inscrits à ce programme seront en mesure de prescrire et de délivrer DAURISMO, respectivement. De plus, DAURISMO ne sera délivré qu'aux patients qui remplissent tous les critères d'admissibilité au PPGD et qui sont inscrits à ce programme. Pour en savoir plus, veuillez communiquer avec l'équipe du PPGD au 1-844-616-6888.

1.1. Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DAURISMO n'ont pas été établies chez les enfants. Des anomalies des os en période de croissance, notamment une soudure partielle ou complète prématurée du cartilage épiphysaire (cartilage de croissance), ont été observées lors des études non cliniques sur la toxicité. DAURISMO n'est pas indiqué chez les enfants.

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Au cours des études cliniques sur DAURISMO administré en association avec une faible dose de cytarabine, 98 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 60 %, de 75 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

DAURISMO (glasdégib) est contre-indiqué chez :

- les femmes enceintes (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*);
- les femmes qui allaitent (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent*);
- les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes aptes à procréer*);
- les hommes qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Hommes*);
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).
- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du

produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par DAURISMO (glasdégib) ne doit être instauré et poursuivi que sous la supervision d'un médecin qualifié pour l'emploi de traitements anticancéreux et comprenant parfaitement les risques du traitement par DAURISMO et les exigences liées à la surveillance des patients traités.

- DAURISMO peut causer le décès de l'embryon ou du fœtus, ou entraîner des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte. DAURISMO est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez l'animal (*voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité embryofœtale***).
- Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement par DAURISMO. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes aptes à procréer***).
- Il faut informer les hommes du risque d'exposition à DAURISMO par l'intermédiaire du sperme et leur conseiller d'utiliser le condom lors de relations sexuelles avec une femme enceinte ou apte à procréer pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose pour éviter d'exposer leur partenaire au médicament (*voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Hommes***).
- L'utilisation de DAURISMO n'a pas été évaluée chez les enfants. Lors d'études non cliniques sur la toxicité menées chez le rat, l'administration de DAURISMO a entraîné une soudure prématurée du cartilage épiphysaire. L'utilisation de DAURISMO n'est pas indiquée chez les enfants (*voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants***).
- DAURISMO n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlé appelé *programme de prévention de la grossesse pour DAURISMO (PPGD)*.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Inhibiteurs de la CYP3A4

L'administration concomitante de DAURISMO (glasdégib) et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de glasdégib. Une augmentation des concentrations de glasdégib peut accroître le risque d'effets indésirables, notamment l'allongement de l'intervalle QTc (*voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire***). Il faut envisager d'avoir plutôt recours à des traitements qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 pendant le traitement par DAURISMO et surveiller l'apparition d'effets indésirables, dont l'allongement de l'intervalle QTc (*voir **9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament***).

Inducteurs de la CYP3A4

Il faut éviter l'emploi concomitant de DAURISMO et d'inducteurs puissants de la CYP3A4.

L'administration concomitante de DAURISMO et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 a entraîné une

diminution des concentrations plasmatiques de glasdégib (*voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Il faut éviter l'emploi concomitant de DAURISMO et d'inducteurs modérés de la CYP3A4, car il peut faire diminuer la concentration plasmatique de glasdégib (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

Il faut éviter l'emploi concomitant de DAURISMO et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou remplacer ces derniers par d'autres médicaments. L'administration concomitante de DAURISMO et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc peut faire augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*). Si l'administration concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc ne peut être évitée, il faut exercer une surveillance des patients en raison du risque accru d'allongement de l'intervalle QTc (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale ≤ 1 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] > 1 fois la LSN, ou bilirubinémie totale $> 1,0-1,5$ fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT). Les données sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ($n = 3$; bilirubinémie totale $> 1,5-3,0$ fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère ($n = 1$; bilirubinémie totale $> 3,0$ fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) sont limitées. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 mL/min). On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du glasdégib chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (*voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*). La prudence s'impose donc chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Aucune donnée n'a été recueillie chez des patients qui doivent subir une hémodialyse.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de DAURISMO chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (*voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées*).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale en fonction de l'âge, de la race, du sexe ou du poids du patient (*voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La dose recommandée de DAURISMO est de 100 mg pris par voie orale 1 fois par jour les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours, en association avec 20 mg de cytarabine administrés par voie sous-cutanée 2 fois par jour les jours 1 à 10 de chaque cycle, tant qu'aucun effet toxique inacceptable ne se manifeste et que l'on ne perd pas la maîtrise de la maladie. Il convient de poursuivre le traitement par DAURISMO tant que le patient en retire des bienfaits cliniques. Chez les patients exempts d'effets toxiques inacceptables, il faut administrer au moins 6 cycles de traitement pour laisser le temps à la réponse clinique de se manifester.

Modifications de la dose

Des modifications de la dose peuvent être nécessaires chez certains patients pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité. Si une diminution de la dose de DAURISMO s'impose, on peut administrer 50 mg 1 fois par jour par voie orale.

Les lignes directrices relatives aux modifications de la dose et à la prise en charge en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 – Recommandations relatives aux modifications de la dose de DAURISMO et à la prise en charge des effets indésirables du traitement

Effet indésirable	Mesures et/ou modifications de la dose recommandées	
Allongement de l'intervalle QTc observé lors d'au moins 2 examens électrocardiographiques (ECG) distincts	Intervalle QTc > 480 ms et ≤ 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesurer les taux d'électrolytes et administrer des suppléments, selon les besoins cliniques. ▪ Revoir et ajuster la médication concomitante pour ce qui a trait aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. ▪ Effectuer des ECG au moins 1 fois par semaine pendant 2 semaines après le retour de l'intervalle QTc à une valeur ≤ 480 ms.
	Intervalle QTc > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesurer les taux d'électrolytes et administrer des suppléments, selon les besoins cliniques. ▪ Revoir et ajuster la médication concomitante pour ce qui a trait aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. ▪ Interrompre le traitement par DAURISMO. ▪ Reprendre le traitement par DAURISMO à une dose réduite, soit de 50 mg 1 fois par jour, à partir du moment où l'intervalle QTc se situe dans les 30 ms de la valeur de départ ou est ≤ 480 ms. ▪ Effectuer des ECG au moins 1 fois par semaine pendant 2 semaines après le retour à la normale de l'intervalle QTc.
	Allongement de l'intervalle QTc accompagné d'arythmie mettant la vie en danger	Cesser définitivement le traitement par DAURISMO.
Élévations du taux de créatine kinase (CK) et effets indésirables de nature musculaire	Grade 1* (élévation de la CK > la LSN [jusqu'à 2,5 fois la LSN])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poursuivre le traitement par DAURISMO à la même dose et mesurer le taux de CK toutes les semaines jusqu'au retour à l'état de départ, puis tous les mois. Demeurer à l'affût de tout changement dans les symptômes musculaires jusqu'au retour à l'état de départ. ▪ Vérifier la fonction rénale (créatininémie) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté.
	Grade 2* sans insuffisance rénale (créatininémie ≤ la LSN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrompre le traitement par DAURISMO et mesurer le taux de CK toutes les semaines jusqu'au retour à l'état de départ.

Effet indésirable	Mesures et/ou modifications de la dose recommandées	
	(élévation de la CK > 2,5 à 5 fois la LSN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demeurer à l'affût de tout changement dans les symptômes musculaires jusqu'au retour à l'état de départ. Une fois le patient rétabli, reprendre l'administration de DAURISMO à la même dose et mesurer le taux de CK tous les mois par la suite. ▪ Vérifier la fonction rénale (créatininémie) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté. ▪ Si les symptômes reviennent, interrompre le traitement par DAURISMO jusqu'au retour à l'état de départ. Reprendre l'administration de DAURISMO à la dose de 50 mg 1 fois par jour, en continuant d'appliquer les mesures de surveillance recommandées ci-dessus. Si les symptômes persistent, envisager de cesser définitivement le traitement par DAURISMO.
	<p>Grade 3 ou 4* sans insuffisance rénale (créatininémie ≤ LSN)</p> <p>(Grade 3 [élévation de la CK > 5 à 10 fois la LSN])</p> <p>(Grade 4 [élévation de la CK > 10 fois la LSN])</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrompre le traitement par DAURISMO et mesurer le taux de CK toutes les semaines jusqu'au retour à l'état de départ. Demeurer à l'affût de tout changement dans les symptômes musculaires jusqu'au retour à l'état de départ. ▪ Vérifier la fonction rénale (créatininémie) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté. ▪ Si la fonction rénale n'est pas atteinte et que le taux de CK revient aux valeurs de départ, envisager de reprendre l'administration de DAURISMO à la dose de 50 mg 1 fois par jour. Mesurer le taux de CK toutes les semaines pendant 2 mois après la reprise de l'administration de DAURISMO, puis tous les mois.
	Grade 2, 3 ou 4 avec insuffisance rénale (créatininémie > la LSN selon la version 4.0 des CTCAE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si la fonction rénale est atteinte, interrompre le traitement par DAURISMO et s'assurer que le patient est bien hydraté. Rechercher les autres causes possibles de l'insuffisance rénale. ▪ Mesurer le taux de CK et la créatininémie toutes les semaines jusqu'au retour à l'état de départ. ▪ Demeurer à l'affût de tout changement dans les symptômes musculaires jusqu'au retour à l'état de départ. ▪ Si le taux de CK et la créatininémie reviennent aux valeurs de départ, envisager de reprendre l'administration de DAURISMO à la dose de 50 mg 1 fois par jour. Mesurer le taux de CK toutes les semaines pendant 2 mois, puis tous les mois. Si l'élévation des taux persiste, cesser définitivement le traitement.
Effets toxiques hématologiques	Nombre de plaquettes < 10 Gi/L	Cesser définitivement le traitement par DAURISMO et la cytarabine à faible dose.

Effet indésirable	Mesures et/ou modifications de la dose recommandées	
	pendant plus de 42 jours en l'absence de maladie	
	Nombre de neutrophiles < 0,5 Gi/L pendant plus de 42 jours en l'absence de maladie	Cesser définitivement le traitement par DAURISMO et la cytarabine à faible dose.
Effets toxiques non hématologiques	Grade 3*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrompre le traitement par DAURISMO et/ou la cytarabine à faible dose jusqu'à ce que les symptômes soient devenus légers ou jusqu'au retour à l'état de départ. ▪ Reprendre l'administration de DAURISMO à la même dose ou en réduisant la dose à 50 mg. ▪ Reprendre l'administration de cytarabine à la même dose ou en réduisant la dose à 15 mg ou à 10 mg. ▪ Si les effets toxiques réapparaissent, cesser le traitement par DAURISMO et la cytarabine à faible dose. ▪ Si les effets toxiques sont attribuables à DAURISMO seulement, le traitement par une faible dose de cytarabine peut être poursuivi.
	Grade 4*	<p>Interrompre le traitement par DAURISMO et/ou la cytarabine à faible dose jusqu'à ce que les symptômes soient de grade ≤ 1 ou jusqu'au retour à l'état de départ.</p> <p>Une fois le patient rétabli, reprendre le traitement par DAURISMO à une dose de 50 mg ou cesser le traitement, à la discrétion du médecin traitant.</p>

* Classification selon les critères CTCAE, version 4.0 : grade 1 : effets légers; grade 2 : effets modérés; grade 3 : effets sévères; grade 4 : effets potentiellement mortels.

Abréviation – CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables)

Modification de la posologie lors de l'emploi concomitant d'un inducteur modéré de la CYP3A4

Il faut éviter l'emploi concomitant de DAURISMO et d'inducteurs modérés de la CYP3A4. Si l'emploi concomitant d'inducteurs modérés de la CYP3A4 ne peut être évité, augmenter la dose de DAURISMO selon la tolérance du patient, comme indiqué dans le tableau 2. Après 7 jours de sevrage du traitement par l'inducteur modéré de la CYP3A4, rétablir la dose de DAURISMO qui était administrée avant l'instauration de ce traitement (**voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Tableau 2 – Recommandations relatives aux modifications de la dose de DAURISMO lors de l’emploi concomitant d’un inducteur modéré de la CYP3A4

Dose actuelle	Dose ajustée
100 mg 1 fois par jour par voie orale	200 mg 1 fois par jour par voie orale
50 mg 1 fois par jour par voie orale	100 mg 1 fois par jour par voie orale

4.4. Administration

DAURISMO peut être pris avec ou sans nourriture.

Il faut conseiller aux patients de prendre leur dose à peu près à la même heure tous les jours. Si le patient vomit après avoir pris une dose de DAURISMO, il ne doit pas en prendre une autre en remplacement; il lui faut plutôt attendre le moment où la dose suivante est prévue.

4.5. Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose de DAURISMO ou qu’il ne prend pas sa dose à l’heure habituelle, il devra se rattraper dans les plus brefs délais, pourvu qu’il lui reste au moins 12 heures avant l’administration de la dose suivante. Il devra reprendre l’horaire d’administration habituel le lendemain. Il ne faut pas prendre deux doses de DAURISMO à moins de 12 heures d’intervalle.

5 SURDOSAGE

Il n’existe aucun antidote spécifique contre le surdosage par DAURISMO (glasdégib). Le traitement du surdosage doit comprendre le traitement des symptômes et la surveillance électrocardiographique.

Lors des essais cliniques, le glasdégib a été administré à des doses allant jusqu’à 640 mg/jour. Les effets indésirables signalés à la dose la plus élevée ont été les nausées, les vomissements, la déshydratation, la fatigue et les étourdissements.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d’administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 25 mg de glasdégib (sous forme de maléate de glasdégib) 100 mg de glasdégib (sous forme de maléate de glasdégib)	Phosphate dicalcique anhydre, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate sodique d’amidon, dioxyde de titane, triacétine

Comprimé à 100 mg : comprimé pelliculé orange pâle portant l’inscription « Pfizer » gravée sur un côté et l’inscription « GLS 100 » gravée sur l’autre côté.

Comprimé à 25 mg : comprimé pelliculé jaune portant l'inscription « Pfizer » gravée sur un côté et l'inscription « GLS 25 » gravée sur l'autre côté.

Conditionnement de DAURISMO (glasdégib) :

- Teneur de 25 mg : flacon de 60 comprimés
- Teneur de 100 mg : flacon de 30 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) a été observé chez des patients traités par DAURISMO à une dose supérieure au double de la dose thérapeutique (> 270 mg). Des cas d'arythmie ventriculaire, y compris des cas de fibrillation et de tachycardie ventriculaires, ont été signalés. Lors d'une étude rigoureuse sur l'intervalle QT menée chez 36 sujets en bonne santé traités par DAURISMO, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques à l'état d'équilibre (atteintes après l'administration d'une seule dose de 150 mg), le changement moyen de l'intervalle QTc le plus important a été de 8,03 ms (*voir 10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque*). Lors de l'étude menée après répartition aléatoire B1371003 (BRIGHT AML 1003), des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez qui le traitement par DAURISMO n'est pas indiqué ont reçu un traitement par DAURISMO à raison de 100 mg 1 fois par jour en association avec une faible dose de cytarabine. Un intervalle QTcF supérieur à 500 ms a été signalé chez 6,0 % de ces patients.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets de DAURISMO sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Toutefois, les patients prenant DAURISMO qui ressentent de la fatigue doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

Effets sur le développement postnatal

L'innocuité et l'efficacité de DAURISMO n'ont pas été établies chez les enfants. Lors des études sur la toxicité de doses répétées menées chez le rat, l'administration orale de DAURISMO a entraîné des anomalies des os, des dents et des testicules en période de croissance. Les effets prématurés observés sur les os consistaient en une soudure partielle ou complète du cartilage épiphysaire. Les effets observés sur la croissance des incisives comprenaient la dégénérescence/nécrose des améloblastes et la perte complète de dents associée à une ulcération buccale. Les effets toxiques de ce médicament sur les tissus des organes reproducteurs ont été mis en évidence par une dégénérescence testiculaire et une hypospermatogénèse. Ces effets sur les os, les dents et les testicules ont été observés après l'administration pendant 26 semaines de doses de DAURISMO supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition à peu près 8 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain, d'après l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité de doses répétées et Toxicité pour la reproduction*).

Toxicité embryofœtale

Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la toxicité embryofœtale menées chez des animaux, DAURISMO (glasdégib) peut causer le décès de l'embryon ou du fœtus, ou des anomalies congénitales sévères lorsqu'il est administré à la femme enceinte. On ne dispose d'aucune donnée

clinique sur l'emploi de DAURISMO chez les femmes enceintes. Dans le cadre d'études sur la toxicité embryofœtale chez les animaux, le glasdégib a eu des effets embryotoxiques, fœtotoxiques et tératogènes après une exposition plus faible que celle qui est associée à la dose de 100 mg recommandée chez l'humain (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour le développement*). Il faut informer les femmes enceintes du risque potentiel auquel le fœtus est exposé.

Femmes aptes à procréer

DAURISMO est contre-indiqué durant la grossesse. Il ne faut pas administrer DAURISMO à une femme apte à procréer tant que la possibilité d'une grossesse n'aura pas été exclue. Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement par DAURISMO. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.2 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent*).

Hommes

Il faut informer les hommes du risque d'exposition au médicament de leurs partenaires sexuelles par l'intermédiaire du sperme et leur conseiller d'avoir recours à une méthode de contraception efficace, comprenant l'usage du condom avec spermicide, même après une vasectomie, afin d'éviter l'exposition d'une partenaire enceinte ou apte à procréer pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Don de sang

Il faut aviser les patients qu'ils ne doivent pas donner de sang ni de produits sanguins pendant leur traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose, étant donné que leur sang ou leurs produits sanguins pourraient être donnés à une femme apte à procréer.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut procéder à une formule sanguine complète, au dosage des électrolytes et à l'évaluation des fonctions rénale et hépatique avant l'amorce du traitement par DAURISMO, puis au moins une fois par semaine au cours du premier mois de traitement. Il faut ensuite surveiller les concentrations d'électrolytes et la fonction rénale une fois par mois durant le traitement.

Créatine kinase

Il faut effectuer le dosage de la créatine kinase (CK) sérique avant l'instauration du traitement par DAURISMO et selon les besoins cliniques par la suite (p. ex., si des symptômes musculaires sont signalés). Toute anomalie doit être prise en charge rapidement (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Surveillance électrocardiographique

Des ECG doivent être effectués avant l'amorce du traitement par DAURISMO, environ une semaine après le début du traitement, puis une fois par mois pendant deux mois afin de surveiller l'apparition possible d'un allongement de l'intervalle QTc. En cas de résultats anormaux, il convient d'effectuer un autre ECG. Il est possible que certains patients aient besoin d'être soumis à une surveillance électrocardiographique plus fréquente et continue (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT*). Toute anomalie doit être prise en charge rapidement (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Appareil locomoteur

Effets indésirables de nature musculaire

Lors de l'étude à répartition aléatoire B1371003, on a observé des spasmes musculaires chez 15 % des patients traités par DAURISMO en association avec une faible dose de cytarabine (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques*).

Il faut informer tout patient qui amorce un traitement par DAURISMO du risque d'effets indésirables de nature musculaire, et l'aviser de signaler sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée survenant pendant le traitement ou persistant après l'arrêt de celui-ci.

Il faut surveiller les taux sériques de CK avant le traitement par DAURISMO et pendant celui-ci (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). Toute élévation du taux de CK de haut grade doit être prise en charge selon les normes de pratique en vigueur, conformément aux lignes directrices thérapeutiques et aux recommandations émises concernant la prise en charge et la modification de la dose (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Contraception chez l'homme et la femme**

Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la toxicité embryofœtale menées chez des animaux, DAURISMO peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après l'administration de la dernière dose (*voir 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes aptes à procréer*).

On ne sait pas si DAURISMO passe dans le sperme. Il faut informer les hommes du risque d'exposition au médicament par l'intermédiaire du sperme et leur conseiller d'avoir recours à une méthode de contraception efficace, comprenant l'usage du condom avec spermicide, même après une vasectomie, afin d'éviter l'exposition d'une partenaire enceinte ou apte à procréer pendant le traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Hommes*).

- **Fertilité**

D'après des données d'observation non cliniques sur l'innocuité, DAURISMO est susceptible d'altérer la fonction de reproduction chez les hommes. Certains effets sur les organes reproducteurs masculins se sont avérés irréversibles (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). Les hommes devraient demander conseil sur les moyens efficaces à prendre pour préserver leur fertilité avant de commencer le traitement. Étant donné son mode d'action, il se peut que DAURISMO nuise à la fertilité féminine.

Les effets toxiques sur l'appareil reproducteur mâle observés au cours d'études de toxicité à doses répétées chez le rat comprenaient des atteintes testiculaires après l'administration de DAURISMO à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, qui consistaient en une hypospermatogenèse faible ou sévère, caractérisée par une perte partielle ou complète des spermatogonies, des spermatoctytes et des spermatides, ainsi que par une dégénérescence testiculaire. L'hypospermatogenèse s'est avérée irréversible, alors que la dégénérescence testiculaire s'est résorbée. La dose à laquelle les effets indésirables sur les testicules ont été observés chez les rats mâles était de 50 mg/kg/jour, ce qui correspondait à une exposition générale environ 8 fois supérieure à l'exposition observée chez les humains recevant le médicament à la dose de 100 mg 1 fois par jour (d'après l'ASC de la fraction libre chez chaque espèce).

7.1. Populations particulières

Femmes aptes à procréer

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*) pour éviter une grossesse, conformément aux exigences du programme de prévention de la grossesse pour DAURISMO (PPGD). Il ne faut pas administrer DAURISMO à une femme apte à procréer tant que la possibilité d'une grossesse n'aura pas été exclue. Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement par DAURISMO. Les patientes qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

Critères définissant une femme apte à procréer

Dans le cadre du PPGD, une femme apte à procréer est définie comme une patiente qui remplit au moins **un** des critères suivants :

- elle a ses règles,
- elle est en aménorrhée, mais n'est pas encore ménopausée (la ménopause doit être confirmée par une évaluation clinique),
- elle est en périménopause.

Toute patiente qui ne remplit pas l'un des critères ci-dessus, qui a un génotype XY, le syndrome de Turner ou une agénésie utérine est définie comme une femme inapte à procréer.

DAURISMO est contre-indiqué chez la femme apte à procréer, à moins qu'elle ne remplisse **TOUTES** les conditions suivantes :

- La patiente est disposée et apte à participer au PPGD et à respecter toutes les conditions de participation à ce programme.
- Si la patiente a une vie sexuelle active et qu'elle est biologiquement apte à procréer, elle doit accepter d'utiliser correctement et systématiquement deux (2) méthodes de contraception très efficaces ou s'engager à s'abstenir en tout temps d'avoir des relations hétérosexuelles.
- La patiente a consulté un professionnel de la santé avec qui elle a discuté des **deux** méthodes de contraception simultanées les plus appropriées dans son cas et qui lui a enseigné comment les utiliser correctement et systématiquement.
- La patiente doit être disposée et apte à respecter les exigences en matière de tests de grossesse décrites ci-dessous. Elle devra notamment obtenir des résultats négatifs au test de grossesse (sanguin ou urinaire) qui sera effectué au cours des 7 jours qui précèdent l'instauration du traitement par DAURISMO, ainsi qu'aux tests de grossesse mensuels qui seront effectués pendant toute la durée du traitement.
- La patiente a été informée des risques auxquels pourrait être exposé le fœtus en cas de grossesse.
- La patiente a compris qu'elle devra consulter son professionnel de la santé immédiatement si elle décide d'abandonner les méthodes de contraception choisies ou en cas de grossesse soupçonnée ou confirmée.

Contraception

- Les femmes aptes à procréer (y compris celles qui n'ont pas l'habitude d'utiliser de méthodes de contraception parce qu'elles ont des antécédents d'infertilité et celles qui sont en aménorrhée, mais qui ne sont pas encore ménopausées) doivent accepter d'utiliser correctement et systématiquement deux méthodes de contraception très efficaces pendant

toute la durée du traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

- Les femmes aptes à procréer qui choisissent de s'abstenir de toute relation hétérosexuelle comme moyen de contraception doivent s'engager à utiliser simultanément deux méthodes de contraception si jamais elles cessent de pratiquer l'abstinence.
- Les femmes aptes à procréer qui sont en aménorrhée ou qui deviennent aménorrhéiques doivent elles aussi utiliser simultanément deux méthodes de contraception efficaces en respectant les exigences décrites ci-dessus.
- Les patientes qui ont subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont dispensées d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par DAURISMO.
- Les femmes aptes à procréer doivent consulter un professionnel de la santé à propos des méthodes de contraception les plus appropriées et les plus efficaces.
- Les méthodes de contraception très efficaces acceptables sont les suivantes :
 - abstinence;
 - contraceptif hormonal oral, injectable ou implantable utilisé depuis un certain temps;
 - dispositif intra-utérin (DIU) ou système intra-utérin (SIU) qui a été mis en place correctement;
 - condom masculin ou féminin utilisé AVEC un spermicide (sous forme de mousse, de gel, de film, de crème ou de suppositoire);
 - stérilisation masculine (l'absence de sperme dans l'éjaculat doit avoir été confirmée de façon appropriée après la vasectomie);
 - ligature bilatérale des trompes ou salpingectomie bilatérale.

Test de grossesse

- Avant l'instauration d'un traitement par DAURISMO chez une femme apte à procréer, il faut écarter la possibilité d'une grossesse chez celle-ci.
- Même si l'abstinence est la méthode de contraception choisie par la patiente, elle devra subir un test de grossesse (sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) effectué par un professionnel de la santé au cours des 7 jours qui précèdent l'instauration du traitement par DAURISMO, puis tous les mois pendant ce traitement.
- En outre, elle devra subir un test de grossesse si elle n'a pas ses règles à la fin d'un cycle menstruel ou dès lors qu'une éventuelle grossesse est soupçonnée.
- Les dates et les résultats de tous les tests de grossesse devront être consignés au dossier de la patiente.

Pour qu'une femme apte à procréer suive un traitement continu par DAURISMO, il faut renouveler son ordonnance tous les mois, afin qu'elle subisse un test de grossesse tous les mois.

Déclaration des grossesses

- Toute patiente qui pense être enceinte doit prévenir immédiatement son professionnel de la santé.
- Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par DAURISMO, il faut cesser ce traitement immédiatement et l'orienter vers un gynécologue-obstétricien expérimenté en matière de toxicité fœtale qui procédera à une évaluation plus approfondie et qui la conseillera.

- Il faut signaler à Pfizer toute exposition soupçonnée à DAURISMO durant la grossesse en composant le 1-844-616-6888.

Fertilité

Étant donné son mode d'action, il se peut que DAURISMO nuise à la fertilité féminine.

Hommes

- Le patient doit être disposé et apte à participer au PPGD et à respecter toutes les conditions de participation à ce programme.
- Le patient doit dire à sa partenaire sexuelle qu'il prend DAURISMO.
- Le patient doit informer toute partenaire sexuelle des risques graves auxquels pourrait être exposé le fœtus si elle devenait enceinte pendant son traitement par DAURISMO, pendant les interruptions de ce traitement ou au cours de la période d'au moins 30 jours qui suit la prise de la dernière dose.

Contraception

- On ne sait pas si DAURISMO passe dans le sperme. Il faut informer les hommes du risque d'exposition au médicament par l'intermédiaire du sperme et leur conseiller d'avoir recours à une méthode de contraception efficace, comprenant l'usage du condom avec un spermicide, même après une vasectomie, afin d'éviter l'exposition d'une partenaire enceinte ou apte à procréer pendant le traitement par DAURISMO, pendant les interruptions de ce traitement et pendant au moins 30 jours après la dernière dose.
- Les partenaires sexuelles aptes à procréer des patients qui reçoivent DAURISMO doivent également utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement de ceux-ci et pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose.

Don de sperme

Les hommes ne doivent pas faire de dons de sperme pendant le traitement par DAURISMO (pas même pendant les interruptions de ce traitement) ni pendant au moins 30 jours après l'arrêt du traitement.

Déclaration de grossesse

- Tout patient dont la partenaire sexuelle est peut-être enceinte doit prévenir immédiatement son professionnel de la santé.
- Si la partenaire sexuelle d'un patient qui prend DAURISMO devient enceinte après avoir été exposée au sperme de celui-ci, elle devra être orientée vers un gynécologue-obstétricien expérimenté en matière de toxicité fœtale qui procédera à une évaluation plus approfondie et qui la conseillera.
- Il faut signaler à Pfizer toute exposition soupçonnée à DAURISMO durant la grossesse en composant le 1-844-616-6888.

Fertilité

DAURISMO peut avoir un effet sur la fertilité masculine. Les hommes devraient demander conseil à leur professionnel de la santé sur les moyens efficaces à prendre pour préserver leur fertilité avant de commencer le traitement.

7.1.1 Femmes enceintes

- DAURISMO est contre-indiqué durant la grossesse.

- DAURISMO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la toxicité embryofœtale menées chez des animaux, DAURISMO peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de DAURISMO aux femmes enceintes. Chez les femmes aptes à procréer, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant d'entreprendre le traitement par DAURISMO.
- DAURISMO est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez l'animal (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour le développement*).

7.1.2 Femmes qui allaitent

- L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par DAURISMO.
- Aucune étude n'a été menée chez l'humain pour évaluer les effets de DAURISMO sur la production de lait maternel, la présence du médicament dans le lait et les effets du médicament sur l'enfant allaité. On ne sait pas si DAURISMO et ses métabolites passent dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves pour l'enfant allaité associé à DAURISMO, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DAURISMO n'ont pas été établies chez les enfants. Lors des études non cliniques sur la toxicité, des anomalies des os, des dents et des testicules en période de croissance ont été observées (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE et 2 CONTRE-INDICATIONS*). Les effets prématurés observés sur les os consistaient en une soudure partielle ou complète du cartilage épiphysaire. Des cas de fermeture prématurée des épiphyses sont survenus chez des enfants qui ont reçu d'autres inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Lors de l'étude clinique B1371003 sur l'administration de DAURISMO en association avec une faible dose de cytarabine, 98 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 60 %, de 75 ans ou plus. Le nombre de participants à l'étude âgés de moins de 65 ans était insuffisant pour que l'on puisse déterminer les différences entre les effets indésirables signalés chez ces patients et chez les patients de plus de 65 ans (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

La marge d'innocuité de DAURISMO (glasdégib) a été établie en fonction de l'expérience d'utilisation du médicament acquise lors de l'étude B1371003 (BRIGHT AML 1003), menée chez 111 adultes qui venaient de recevoir un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë et 14 adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique associé à un risque élevé, chez qui DAURISMO n'est pas indiqué (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*). Les patients étaient traités par DAURISMO, à raison de 100 mg par jour en association avec une faible dose de cytarabine (n = 84), ou encore par une faible dose de cytarabine, administrée seule (n = 41). La durée médiane du traitement était de 83 jours (min.-max. : 3-972 jours) dans le groupe de patients recevant DAURISMO et une faible dose de cytarabine et de 47 jours (min.-max. : 6-239 jours) dans le groupe de patients recevant la cytarabine seule. L'exposition médiane à DAURISMO chez les patients recevant le médicament en association avec une faible dose de cytarabine était de 76 jours (min.-max. : 3-954 jours). La médiane de la dose moyenne de DAURISMO par cycle de

traitement dans le groupe de traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine était de 90 mg/jour (min.-max. : 19-101 mg/jour). Trente-deux (32) patients (38 %) ont reçu le traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine pendant au moins 6 mois, et 14 patients (17 %), pendant un an ou plus.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 79 % des patients du groupe de traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 5 %) chez les patients recevant DAURISMO et une faible dose de cytarabine étaient les suivants : neutropénie fébrile (29 %), pneumonie (23 %), hémorragie (12 %), anémie (7 %) et sepsis (7 %).

Des réductions de la dose administrée associées à des effets indésirables ont été signalées chez 26 % des patients traités par DAURISMO et une faible dose de cytarabine, et les motifs les plus fréquents (≥ 2 %) de réduction de la dose en raison d'effets indésirables étaient les spasmes musculaires (5 %), la fatigue (4 %), la neutropénie fébrile (4 %), l'anémie (2 %), la thrombocytopénie (2 %) et l'allongement de l'intervalle QT observé à l'ECG (2 %). Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement ont été signalés chez 36 % des patients traités par DAURISMO et la cytarabine à faible dose, et les motifs les plus fréquents (≥ 2 %) d'arrêt définitif du traitement étaient la pneumonie (6 %), la neutropénie fébrile (4 %), le sepsis (4 %), la mort subite (2 %), l'infarctus du myocarde (2 %), les nausées (2 %) et l'insuffisance rénale (2 %).

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.

Les effets indésirables signalés au cours des 90 premiers jours de traitement lors de l'étude B1371003 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients^{a,b} au cours des 90 premiers jours de traitement dans le cadre de l'étude B1371003

Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	DAURISMO et faible dose de cytarabine n = 84		Faible dose de cytarabine n = 41	
		Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %	Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	43	41	42	37
	Hémorragie ^c	36	6	42	12
	Neutropénie fébrile	31	31	22	22
	Thrombopénie	30	30	27	24
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue ^d	36	14	32	7
	Œdème ^e	30	0	20	2
	Mucosite ^f	21	1	12	0
	Fièvre	18	1	22	2
	Douleur thoracique ^g	12	1	2	0

Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	DAURISMO et faible dose de cytarabine n = 84		Faible dose de cytarabine n = 41	
		Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %	Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ^h	30	2	17	2
	Spasmes musculaires ⁱ	15	0	5	0
Affections gastro-intestinales	Nausées	29	1	12	2
	Constipation	20	1	12	0
	Douleur abdominale ^j	19	0	12	0
	Diarrhée ^k	18	4	22	0
	Vomissements	18	2	10	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^l	23	11	24	7
	Toux ^m	18	0	15	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	21	1	7	2
Affections du système nerveux	Dysgueusie ⁿ	21	0	2	0
	Étourdissements	18	1	7	0
	Céphalée	12	0	10	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^o	20	2	7	2
Infections et infestations	Pneumonie ^p	19	15	24	22
Résultats d'examen	Hyponatrémie	11	6	0	0
	Diminution de la numération plaquettaire	15	15	10	10
	Perte de poids	13	0	2	0
	Diminution du nombre de globules blancs	11	11	5	2
Affections cardiaques	Arythmie auriculaire ^q	13	4	7	2
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale ^r	19	5	10	0

Abréviation – n : nombre de patients

Termes privilégiés d'après la version 19.1 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). La version 4.0 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute a été utilisée dans le cadre de l'étude B1371003.

Les effets indésirables comprennent les manifestations survenues dans les 28 jours suivant la prise de la dernière dose du traitement.

Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	DAURISMO et faible dose de cytarabine n = 84		Faible dose de cytarabine n = 41	
		Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %	Tous grades confondus %	Grade ≥ 3 %

a) Comprend les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 10 % dans le groupe de traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine, ainsi que dans le groupe de traitement par une faible dose de cytarabine en monothérapie.

b) Aucune réaction de grade 5 n'est survenue dans le groupe de traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine ni dans le groupe de traitement par une faible dose de cytarabine seule.

c) Le terme « hémorragie » comprend : pétéchies, épistaxis, hématome, contusion, hémorragie rectale, hémorragie anale, ecchymose, saignement gingival, hématurie, hémorragie buccale, purpura, hémorragie cérébrale, contusion oculaire, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, hémoptysie, hémorragie, hématome au point d'insertion d'un implant, ecchymose au point d'injection, hématome rétropéritonéal, purpura thrombocytopénique thrombotique, hémorragie trachéale, hémorragie conjonctivale, coagulation intravasculaire disséminée, hématome palpébral, hématochémie, hémorragie intracrânienne, hémorragie hémorroïdale, hémorragie du tube digestif inférieur, hémorragie rétinienne et hématome sous-dural.

d) Le terme « fatigue » comprend : asthénie et fatigue.

e) Le terme « œdème » comprend : œdème périphérique, œdème, surcharge hydrique, rétention hydrique et enflure du visage.

f) Le terme « mucosite » comprend : inflammation des muqueuses, douleur oropharyngée, stomatite, ulcère anal, douleur gingivale, inflammation laryngée, œsophagite, douleur buccale, ulcération aphteuse, ulcération buccale et inflammation pharyngée.

g) Le terme « douleur thoracique » comprend : douleur thoracique et douleur thoracique non cardiaque.

h) Le terme « douleur musculosquelettique » comprend : douleur aux extrémités, arthralgie, maux de dos, myalgie, douleur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, douleur cervicale et douleur osseuse.

i) Le terme « spasmes musculaires » comprend : spasmes musculaires et raideur musculaire.

j) Le terme « douleur abdominale » comprend : douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

k) Le terme « diarrhée » comprend : diarrhée, colite et gastroentérite.

l) Le terme « dyspnée » comprend : dyspnée, hypoxie, bronchospasme et insuffisance respiratoire.

m) Le terme « toux » comprend : toux et toux productive.

n) Le terme « dysgueusie » comprend : dysgueusie et agueusie.

o) Le terme « éruption cutanée » comprend : éruption cutanée, prurit, érythème, ulcère cutané, éruption maculopapuleuse et éruption prurigineuse.

p) Le terme « pneumonie » comprend : pneumonie, pneumonie par aspiration et infection pulmonaire.

q) Le terme « arythmie auriculaire » comprend : fibrillation auriculaire, bradycardie, tachycardie et tachycardie sinusale.

r) Le terme « insuffisance rénale » comprend : lésion rénale aiguë, hausse de la créatininémie, oligurie et insuffisance rénale.

Allongement de l'intervalle QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et 10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie,

Électrophysiologie cardiaque).

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables d'importance clinique observés chez < 10 % des patients traités par DAURISMO et une faible dose de cytarabine au cours de l'étude B1371003 comprenaient les suivants :

- affections dentaires : dent branlante et douleur dentaire;
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie;
- affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT.

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

Données d'étude clinique

Les variations de certains résultats d'analyses de laboratoire observées après le début de l'étude chez des patients qui venaient de recevoir un diagnostic de LMA ou qui étaient atteints d'autres affections pour lesquelles DAURISMO n'est pas indiqué sont présentées au tableau 5.

Tableau 5 – Résultats anormaux à certaines épreuves de laboratoire ($\geq 15\%$)^a au cours des 90 premiers jours de traitement lors de l'étude B1371003

Anomalies des résultats d'analyse	DAURISMO et faible dose de cytarabine			Faible dose de cytarabine		
	n	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4* %	n	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4* %
Augmentation de la créatinine	81	96	1	40	80	5
Hyponatrémie	81	54	7	39	41	8
Hypomagnésémie	81	33	0	39	23	0
Augmentation du taux d'ASAT	80	28	1	40	23	0
Augmentation du taux de bilirubine	80	25	4	39	33	3
Augmentation du taux d'ALAT	80	24	0	40	28	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	80	23	0	40	28	3
Hyperkaliémie	81	16	1	40	8	3
Augmentation du taux de créatine kinase	38	16	0	17	6	0
Hypokaliémie	81	15	0	40	23	0

Abréviations – ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; n : nombre de patients

La version 4.0 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute a été utilisée dans le cadre de l'étude B1371003.

* Grade 1 : effets légers; grade 2 : effets modérés; grade 3 : effets sévères; grade 4 : effets potentiellement mortels.

a) Sévérité maximale selon le nombre de patients dont les résultats des analyses effectuées en cours d'étude étaient connus.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4. Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la CYP3A4

L'administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à raison de 400 mg 1 fois par jour pendant 7 jours, a fait augmenter la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{inf}) et la concentration maximale (C_{max}) du glasdégib, administré par voie orale en une seule dose de 200 mg à des volontaires en bonne santé, d'environ 140 % et de 40 %, respectivement. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., bocéprévir, cobicistat, conivaptan, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télaprévir, troléandomycine, voriconazole, ritonavir, paritaprévir en association avec le ritonavir et l'ombitasvir et/ou le dasabuvir, et ritonavir en association avec le danoprévir, l'elvitégravir, l'indinavir, le lopinavir ou le tipranavir), car ils peuvent causer une augmentation de la concentration plasmatique du glasdégib. Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'opter pour un médicament concomitant de rechange qui est exempt ou presque d'effet inhibiteur sur la CYP3A4.

Inducteurs de la CYP3A4

L'administration de rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, à raison de 600 mg 1 fois par jour pendant 11 jours, a fait diminuer la moyenne géométrique de l' ASC_{inf} et la C_{max} du glasdégib, administré en une seule dose de 100 mg à des volontaires en bonne santé, de 70 % et de 35 %, respectivement. Il faut éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., rifampine, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et millepertuis), car ils peuvent causer une diminution de la concentration plasmatique du glasdégib. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'inducteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline), car ils peuvent aussi faire diminuer la concentration plasmatique du glasdégib.

Des simulations réalisées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique ont indiqué que l'administration concomitante d'éfavirenz (un inducteur modéré de la CYP3A4) et du glasdégib aurait entraîné une diminution de 55 % de l' ASC_{inf} et de 25 % de la C_{max} du glasdégib. L'administration concomitante d'inducteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée, car ces agents peuvent faire diminuer la concentration plasmatique du glasdégib. Si l'emploi concomitant d'un inducteur modéré de la CYP3A4 ne peut être évité, il faut augmenter la dose de DAURISMO (*voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Le choix des médicaments apparaissant dans le tableau 6 est fondé sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Catégorie/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 P. ex. : bocéprévir, cobicistat, conivaptan, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télaprévir, troléandomycine, voriconazole, ritonavir, paritaprévir en association avec le ritonavir et l'ombitasvir et/ou le dasabuvir, et ritonavir en association avec le danoprévir, l'elvitégravir, l'indinavir, le lopinavir ou le tipranavir</p>	EC	<p>L'emploi concomitant de DAURISMO (glasdégib) et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A a fait augmenter les concentrations plasmatiques de glasdégib. Une concentration accrue de glasdégib peut faire augmenter le risque d'effet indésirable, y compris l'allongement de l'intervalle QTc (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</i>).</p>	<p>Envisager le recours à d'autres médicaments qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 durant le traitement par DAURISMO. Exercer une surveillance des patients en raison du risque accru d'effets indésirables, dont l'allongement de l'intervalle QTc (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</i>).</p>
<p>Inducteurs puissants de la CYP3A P. ex. : rifampine, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et millepertuis</p>	EC	<p>L'emploi concomitant de DAURISMO et d'inducteurs puissants de la CYP3A a fait diminuer la concentration plasmatique de glasdégib.</p>	<p>Éviter l'administration concomitante de DAURISMO et d'inducteurs puissants de la CYP3A4.</p>
<p>Inducteurs modérés de la CYP3A (bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline)</p>	MP	<p>L'emploi concomitant de DAURISMO et d'inducteurs modérés de la CYP3A peut faire diminuer la concentration plasmatique de glasdégib.</p>	<p>Éviter l'administration concomitante de DAURISMO et d'inducteurs modérés de la CYP3A4.</p>

Catégorie/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc	EC	L'emploi concomitant de DAURISMO et de médicaments allongeant l'intervalle QTc peut faire augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</i>).	Éviter l'administration concomitante de DAURISMO et de médicaments allongeant l'intervalle QTc ou remplacer ces derniers par d'autres médicaments. Si l'administration concomitante d'un médicament allongeant l'intervalle QTc ne peut être évitée, exercer une surveillance des patients en raison du risque accru d'allongement de l'intervalle QTc (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</i>).

EC : étude clinique; MP : modélisation pharmacocinétique

Études in vitro sur l'inhibition et l'induction d'autres isoenzymes du CYP

D'après les études in vitro, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques se produisent en raison d'un effet inhibiteur du glasdégib sur la biotransformation des substrats de la CYP1A2, de la CYP2B6, de la CYP2C8, de la CYP2C9, de la CYP2C19, de la CYP2D6 et de la CYP3A4/5, lorsque le glasdégib est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique. D'après les études in vitro, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques se produisent en raison d'un effet inducteur du glasdégib sur la biotransformation des substrats de la CYP1A2, de la CYP2B6 et de la CYP3A4.

Études in vitro sur l'inhibition du système UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase)

D'après les études in vitro, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques se produisent en raison d'un effet inhibiteur du glasdégib sur la biotransformation des substrats de l'UGT1A4, de l'UGT1A6, de l'UGT2B7 et de l'UGT2B15, lorsque le glasdégib est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique. Il est possible que le glasdégib inhibe l'UGT1A1 et peut-être aussi l'UGT1A9; toutefois, des interactions médicament-médicament d'importance clinique ne devraient pas se produire.

Médicaments agissant sur le pH gastrique

L'administration concomitante d'une dose de 100 mg de glasdégib à jeun et de rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à protons; IPP) n'a pas influé sur l'exposition au glasdégib, mais elle a entraîné une diminution de 20 % de la C_{max} de ce médicament. En principe, l'administration concomitante de glasdégib et d'antiacides (dont les IPP, les antagonistes des récepteurs H₂ et les antiacides à action locale) ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses d'importance clinique.

Études in vitro sur les protéines de transport

Les résultats d'études menées in vitro indiquent qu'il est peu probable qu'il se produise des interactions médicamenteuses cliniques avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) dans la circulation générale, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques

(OAT, pour *organic anion transporter*) 1 et 3, du transporteur de cations organiques (OCT, pour *organic cation transporter*) 2 et de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE, pour *multidrug and toxin extrusion*) 1.

Les résultats d'études menées in vitro indiquent que le glasdégib pourrait inhiber l'activité de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistance protein*, dans la circulation générale et dans le tractus gastro-intestinal), de la P-gp (dans le tractus gastro-intestinal) et des protéines MATE1 et MATE2K lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique.

9.5. Interactions médicament-aliment

DAURISMO peut être administré avec ou sans nourriture. Les effets de la nourriture sur les paramètres pharmacocinétiques du glasdégib ne sont pas considérés comme étant pertinents sur le plan clinique (*voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption*).

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du médicament avec des plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7. Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

Le glasdégib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog (Hh), qui se lie à la protéine transmembranaire Smoothed (SMO). La protéine SMO stimule le signal de localisation nucléaire des facteurs de transcription de l'oncogène associé aux gliomes (GLI) et l'induction des gènes cibles de Hedgehog. En se liant à la protéine SMO, le glasdégib inhibe l'activité de cette dernière et bloque la voie de signalisation Hedgehog. La protéine SMO joue un rôle dans le maintien de la dormance des cellules souches leucémiques et dans la résistance à la chimiothérapie et aux traitements ciblés.

10.2. Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque : L'effet de l'administration de glasdégib sur l'intervalle QT corrigé (QTc) a été évalué lors d'une étude à double insu avec répartition aléatoire et dose unique, quadruple permutation et comparaison avec la moxifloxacine administrée sans insu et un placebo, menée chez 36 sujets en bonne santé. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (atteintes après l'administration d'une seule dose de 150 mg), la plus importante variation de l'intervalle QTc ajusté en fonction du placebo et de la valeur initiale a été de 8,03 ms (IC à 90 % : 5,85-10,22 ms). À des concentrations d'environ 2 fois la concentration thérapeutique (atteintes après l'administration d'une seule dose de 300 mg), la variation de l'intervalle QTc était de 13,43 ms (IC à 95 % : 11,25-15,61 ms). La moxifloxacine (400 mg), utilisée comme agent de comparaison actif, a entraîné une variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport au départ de 13,87 ms.

10.3. Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de glasdégib à des patients, la concentration plasmatique maximale a été atteinte rapidement, soit après un temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) médian de 2 heures. Après l'administration répétée de glasdégib à raison de 100 mg 1 fois par

jour en association avec une faible dose de cytarabine et l'atteinte de l'état d'équilibre, le T_{max} médian du glasdégib allait d'environ 1,3 à 1,8 heure.

Après l'administration par voie orale de comprimés de glasdégib, la biodisponibilité absolue moyenne est de 77,12 % (IC à 90 % : 71,83-82,81 %) comparativement à l'administration par voie intraveineuse. L'administration d'une dose unique de 100 mg de glasdégib avec un repas riche en gras et en calories (environ 800-1000 calories au total : 500-600 calories provenant des lipides, 250 calories provenant des glucides et 150 calories provenant des protéines) a entraîné une diminution de 16 % de l'exposition (ASC) à ce médicament et une diminution de 31 % de sa C_{max} . Les effets des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques du glasdégib ne sont pas considérés comme pertinents du point de vue clinique.

L'exposition générale au glasdégib à l'état d'équilibre (C_{max} et ASC_t) a augmenté proportionnellement à la dose dans un éventail posologique de 5 à 600 mg 1 fois par jour. Après l'administration unique quotidienne du glasdégib, le rapport d'accumulation médian du médicament variait entre 1,2 et 2,5. Lorsque le glasdégib a été administré à la dose de 100 mg 1 fois par jour en association avec une faible dose de cytarabine, les moyennes géométriques (coefficient de variation en %) de la C_{max} et de l' ASC_t étaient de 1252 ng/mL (44 %) et de 17 210 ng·h/mL (54 %), respectivement.

Distribution

In vitro, le glasdégib se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 91 % chez l'humain. La moyenne géométrique (coefficient de variation en %) du volume de distribution apparent (V_z/F) a été de 188 (20) L à la suite de l'administration d'une dose unique de 100 mg de glasdégib à des patients atteints d'hémopathies malignes.

Métabolisme

Les principales voies métaboliques du glasdégib comprennent la N-déméthylation, la glucuroconjugaison, l'oxydation et la déshydrogénation. In vitro, la CYP3A4 est responsable de la majeure partie de la déplétion du composé d'origine et a contribué à la formation d'autres métabolites mineurs formés par oxydation; la CYP2C8 et l'UGT1A9 jouent un rôle mineur dans le métabolisme du glasdégib.

Dans le plasma, les métabolites N-déméthylé et N-glucuroconjugué comptaient pour 7,9 % et 7,2 % de la radioactivité circulante, respectivement. D'autres métabolites circulant dans le plasma étaient chacun responsable de moins de 5 % de la radioactivité circulante.

Élimination

La demi-vie plasmatique moyenne (\pm écart-type) du glasdégib était de $17,4 \pm 3,66$ heures après l'administration d'une dose unique de 100 mg à des patients atteints d'hémopathies malignes. La moyenne géométrique de la clairance orale après l'administration de multiples doses était de 6,45 L/h. Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de glasdégib radiomarqué à des sujets en bonne santé, 48,9 % et 41,7 %, en moyenne, des substances radioactives administrées ont été récupérées dans les urines et dans les selles, respectivement. Le bilan de masse global moyen dans les excréta des substances radioactives administrées était de 90,6 %. Chez l'humain, la forme inchangée du glasdégib constituait le principal composant dans le plasma, où elle comptait pour 69,4 % des composés dérivés du médicament. Le glasdégib sous forme inchangée récupéré dans les urines et les selles représentait 17,2 % et 19,5 % de la dose administrée, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de DAURISMO (glasdégib) n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Dans le groupe de traitement par DAURISMO et une faible dose de cytarabine (n = 88; étude BRIGHT AML 1003 [étude B1371003]), 97,7 % des patients étaient

âgés de 65 ans ou plus, et 60,2 %, de 75 ans ou plus. Le nombre de participants à l'étude âgés de moins de 65 ans était insuffisant pour que l'on puisse déterminer les différences entre les effets indésirables signalés chez ces patients et chez les patients de plus de 65 ans.

- **Sexe** : Les analyses pharmacocinétiques de population (n = 269) révèlent que le sexe n'exerce pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique du glasdégib.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : DAURISMO est contre-indiqué durant la grossesse. Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la toxicité embryofœtale menées chez des animaux, DAURISMO peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de DAURISMO aux femmes enceintes. Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour le développement*).

Aucune étude n'a été menée chez l'humain pour évaluer les effets du glasdégib sur la production de lait maternel, la présence du médicament dans le lait et les effets du médicament sur l'enfant allaité. On ne sait pas si le glasdégib et ses métabolites passent dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves pour l'enfant allaité associé à DAURISMO, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

- **Origine ethnique** : Les analyses pharmacocinétiques de population (n = 269) révèlent que l'origine ethnique n'exerce pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique du glasdégib.
- **Insuffisance hépatique** : On a exclu de la plupart des études cliniques les patients dont le taux d'ASAT ou d'ALAT dépassait 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (ou, lorsque la tumeur sous-jacente était en cause, ceux dont le taux dépassait 3,0 fois la LSN), ainsi que les patients dont la bilirubinémie totale dépassait 2,0 fois la LSN. Une analyse de données pharmacocinétiques groupées a montré qu'une insuffisance hépatique légère (n = 43; bilirubinémie totale ≤ 1 fois la LSN et taux d'ASAT > 1 fois la LSN, ou bilirubinémie totale > 1,0-1,5 fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) n'a aucun effet sur la clairance du glasdégib. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique légère. Les données dont on dispose actuellement sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (n = 3; bilirubinémie totale > 1,5-3,0 fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère (n = 1; bilirubinémie totale > 3,0 fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) sont insuffisantes.
- **Insuffisance rénale** : À la suite de l'administration d'une dose de 100 mg de glasdégib, 17,2 % de la dose a été récupérée dans les urines sous forme inchangée. Les sujets dont la créatininémie dépassait 1,5 fois la LSN ou dont la clairance de la créatinine (ClCr) estimée était inférieure à 60 mL/min ont été exclus de la plupart des études cliniques.

Une analyse de données pharmacocinétiques groupées a montré qu'il n'y avait pas d'altération de la clairance du glasdégib chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 102; ClCr ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min). La clairance du glasdégib chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (n = 61; ClCr ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min) était numériquement inférieure, mais cela n'a pas été considéré comme étant pertinent sur le plan clinique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant le glasdégib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Aucune donnée n'a été recueillie chez des patients qui doivent subir une hémodialyse.

- **Obésité** : Les analyses pharmacocinétiques de population (n = 269) révèlent que le poids

corporel n'exerce pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique du glasdégib.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

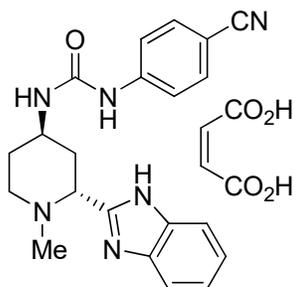
Dénomination commune : Maléate de glasdégib

Nom chimique : Maléate de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-méthylpipéridine-4-yl]-3-(4-cyanophényl)urée

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₂₆N₆O₅

490,51 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de glasdégib se présente sous forme de poudre de couleur blanche ou pâle, et ses valeurs de pK_a sont de 1,7 (azote du groupement benzimidazole) et de 6,1 (azote du groupement méthylpipéridine). La solubilité dans l'eau du maléate de glasdégib est de 1,7 mg/mL.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1. Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de DAURISMO (glasdégib) administré en association avec une faible dose de cytarabine a été évaluée au cours d'une étude multicentrique (étude BRIGHT AML 1003 [étude B1371003]), menée sans insu après répartition aléatoire chez 132 patients au total, dont 116 patients âgés de 55 ans ou plus ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et répondant à au moins un des critères suivants : a) âge > 75 ans, b) cardiopathie sévère, c) indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) initial de 2 ou d) créatininémie initiale > 1,3 mg/dL. Les patients étaient répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 afin de recevoir DAURISMO, à raison de 100 mg par jour, en association avec une faible dose de cytarabine, soit 20 mg par voie sous-cutanée 2 fois par jour les jours 1 à 10 d'un cycle de 28 jours (n = 78), ou encore une faible dose de cytarabine en monothérapie (n = 38), en cycles de traitement de 28 jours, jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient subisse des effets toxiques inacceptables.

Au moment de la répartition aléatoire, les patients avaient été classés en fonction de leur risque cytogénétique (pronostic favorable/intermédiaire ou défavorable).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population étudiée sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 7 – Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients atteints d’une LMA

Caractéristiques démographiques et pathologiques	DAURISMO et faible dose de cytarabine (N = 78)	Faible dose de cytarabine en monothérapie (N = 38)
Données démographiques		
Âge		
Médiane (min.-max.) (ans)	77 (64-92)	76 (58-83)
≥ 75 ans, n (%)	48 (62)	23 (61)
Sexe, n (%)		
Hommes	59 (77)	23 (61)
Femmes	19 (24)	15 (39)
Race, n (%)		
Blanche	75 (96)	38 (100)
Noire ou afro-américaine	1 (1)	0 (0)
Asiatique	2 (3)	0 (0)
Antécédents, n (%)		
LMA de novo	38 (49)	18 (47)
LMA secondaire	40 (51)	20 (53)
Antécédents de traitement par des agents hypométhylants	11 (14)	6 (16)
Indice fonctionnel ECOG^a, n (%)		
0 à 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Risque cytogénétique, n (%)		
Pronostic favorable/intermédiaire	49 (63)	21 (55)
Pronostic défavorable	29 (37)	17 (45)
Cardiopathie sévère au départ	52 (67)	20 (53)
Taux sérique de créatinine initial > 1,3 mg/dL	15 (19)	5 (13)

Abréviations – ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; LMA : leucémie myéloïde aiguë; N/n : nombre de patients

a) Il manquait l’indice fonctionnel ECOG initial d’un patient du groupe de traitement par DAURISMO en association avec une faible dose de cytarabine.

14.2. Résultats de l’étude

Le principal critère d’évaluation de l’efficacité était la survie globale (SG), entre la date de la répartition aléatoire et le décès toutes causes confondues. Au cours d’un suivi d’une durée médiane d’environ 20 mois, le traitement par DAURISMO en association avec une faible dose de cytarabine s’est avéré supérieur au traitement par la cytarabine administrée seule (figure 1). Les résultats relatifs à l’efficacité sont détaillés au tableau 8.

Tableau 8 – Résultats de l'étude B1371003 relatifs à l'efficacité

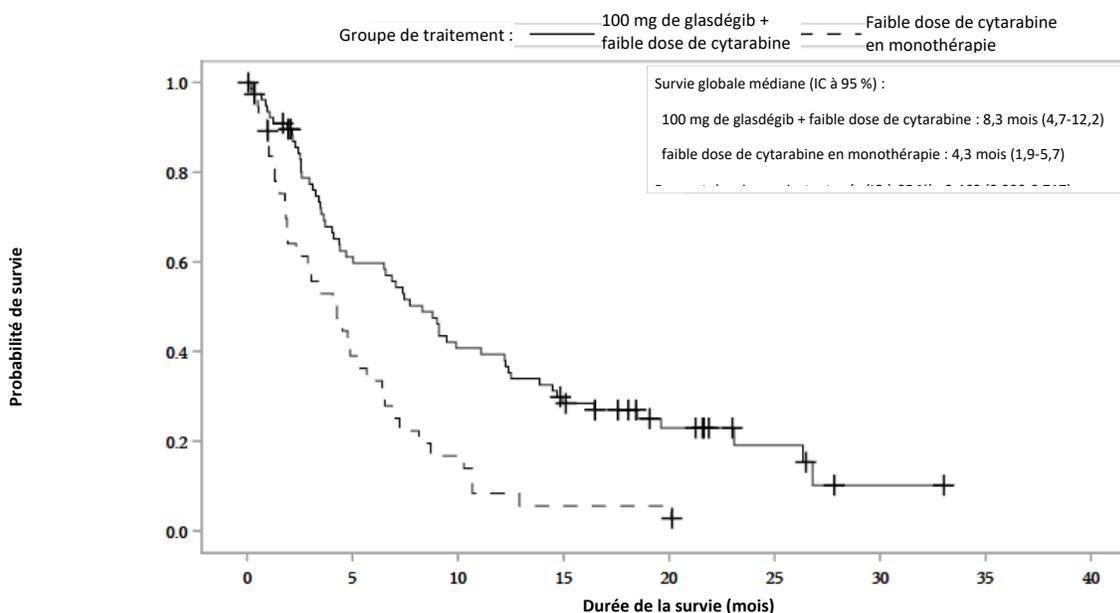
Critère d'évaluation/ population de l'étude	DAURISMO et faible dose de cytarabine	Faible dose de cytarabine en monothérapie
SG	n = 78	n = 38
Durée médiane de la survie, mois (IC à 95 %)	8,3 (4,7-12,2)	4,3 (1,9-5,7)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,46 (0,30-0,72)	
p^b	0,0002	
RC	n = 14	n = 1
Taux de RC (en %; IC à 95 %)	17,9 (9,4-26,5)	2,6 (0,0-7,7)

Abréviations – IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; RC : réponse complète; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale

a) Rapport des risques instantanés (DAURISMO et faible dose de cytarabine/faible dose de cytarabine en monothérapie) basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction du risque cytogénétique.

b) Valeur p unilatérale basée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du risque cytogénétique.

Figure 1 – Étude B1371003 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients atteints d'une LMA



Nombre de patients à risque :

100 mg de glasdegib + faible dose de cytarabine :	78	45	30	20	11	5	1	0
Faible dose de cytarabine en monothérapie :	38	14	6	2	2	0		

Abréviations – IC : intervalle de confiance; LMA : leucémie myéloïde aiguë

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité de doses répétées : Les données concernant les principaux organes cibles obtenues après l'administration de doses répétées de glasdegib par voie orale à des rats et à des chiens pendant des périodes allant jusqu'à 26 et 39 semaines, respectivement, comprennent des données sur les reins (dégénérescence/nécrose) chez le rat et le chien, le foie (nécrose/inflammation) chez le chien seulement, et les testicules (dégénérescence), les incisives en période de poussée (nécrose/cassure),

les os en période de croissance (fermeture partielle ou complète des épiphyses) et les nerfs périphériques (dégénérescence axonale) chez le rat seulement. D'autres phénomènes cliniques (perte de poids, alopecie et tremblements/contractions musculaires), qui constituent des effets connus des médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéine SMO, ont été observés chez les deux espèces. Ces effets toxiques généraux dépendaient habituellement de la dose administrée et étaient observés à des expositions allant d'environ < 0,03 à 8 fois l'exposition jugée pertinente sur le plan clinique, d'après la comparaison d'un point de vue non clinique et clinique de l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée de 100 mg 1 fois par jour.

La réversibilité complète des effets toxiques sur les reins (dégénérescence/nécrose), les nerfs périphériques (dégénérescence axonale) et les tubes séminifères (dégénérescence testiculaire), ainsi que des tremblements/contractions musculaires observés sur le plan clinique a été obtenue après une période de récupération allant jusqu'à 16 semaines, alors que la réversibilité des effets toxiques sur le foie (nécrose/inflammation) a été partielle. La perte de poids, l'alopecie, les effets sur les os et les dents, et l'hypospermatogenèse se sont avérés irréversibles. En outre, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des chiens munis d'appareils de télémessure, à des expositions au glasdégib libre (C_{max} de la fraction libre) d'environ 4 fois l'exposition observée à la dose recommandée de 100 mg par jour.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le glasdégib.

Génotoxicité : Le glasdégib ne s'est pas révélé mutagène lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) effectué in vitro ni clastogène lors d'un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains réalisé in vitro. Le glasdégib n'était pas clastogène ni aneugène selon le test du micronoyau réalisé chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction : Des effets sur les organes reproducteurs mâles ont été observés chez l'animal à la dose de 50 mg/kg/jour (environ 8 fois l'exposition clinique au glasdégib libre chez l'humain, d'après l'ASC). La marge de sécurité de la dose sans effet nocif observé (DSENO) (10 mg/kg/jour) est de 0,6, donc inférieure au seuil de pertinence clinique. La dégénérescence testiculaire s'est avérée réversible, mais pas l'hypospermatogenèse.

Toxicologie pour le développement : Lors d'études sur la toxicité pour le développement embryofœtal, l'administration de doses répétées de glasdégib à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a eu des effets embryotoxiques, fœtotoxiques et tératogènes. L'administration de glasdégib a causé la résorption complète du fœtus et/ou une réduction du poids corporel fœtal, ainsi que des anomalies du développement et des malformations (malformations craniofaciales, malformation des membres, des pattes/doigts, du tronc et de la queue, dilatation du cerveau, malformation ou malposition des yeux, déformation de la tête, langue de petite taille, absence de palais, de dents et de viscères, hernie du diaphragme, œdème, malformations cardiaques, anomalies des côtes et des vertèbres, malformation ou absence de certaines structures du squelette appendiculaire [notamment les os longs]). Une létalité embryofœtale (taux de résorption de 88 % chez le rat et de 100 % chez le lapin) a été observée chez le rat et le lapin à des expositions générales multiples de la mère d'environ 4 fois et 3 fois, respectivement, l'exposition au glasdégib libre (ASC de la fraction libre) chez l'humain. Des malformations développementales sévères ont été observées à des expositions générales de la mère (C_{max} et ASC) chez le rat et le lapin d'environ 0,71 fois et 0,6 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg 1 fois par jour.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr^{DAURISMO}^{MD}

Comprimés de glasdégib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DAURISMO** 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 **DAURISMO** sont disponibles.

Vous prendrez **DAURISMO** en association avec un autre médicament appelé *cytarabine* pour le traitement de votre leucémie myéloïde aiguë (LMA). Lisez le présent feuillet et celui qui contient les renseignements destinés aux patients qui reçoivent la cytarabine.

Mises en garde et précautions importantes

DAURISMO ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux, qui comprend parfaitement les risques associés au traitement par DAURISMO et les besoins en matière de surveillance qui s'imposent.

- DAURISMO peut causer la mort d'un bébé avant sa naissance ou entraîner des anomalies congénitales sévères.
- DAURISMO ne sera offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlé appelé *programme de prévention de la grossesse pour DAURISMO*.
- DAURISMO n'est pas destiné aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.
- DAURISMO peut nuire à la fertilité tant chez les hommes que chez les femmes.

Femmes

- N'utilisez pas DAURISMO si vous êtes enceinte.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse au cours des 7 jours qui précèdent le début de votre traitement par DAURISMO, puis tous les mois pendant le traitement.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, utilisez deux méthodes contraceptives très efficaces pendant que vous prenez DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement) et pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose.
- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par DAURISMO, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

Hommes

- On ignore si DAURISMO passe dans le sperme. Votre partenaire sexuelle pourrait être exposée à ce médicament en étant en contact avec votre sperme.
- Ne donnez pas de sperme pendant que vous prenez DAURISMO ni pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose.
- Utilisez un condom avec un spermicide (substance qui détruit les spermatozoïdes) pendant vos relations sexuelles avec une femme (même si elle est enceinte). Plus précisément, vous devez utiliser des condoms :
 - pendant que vous prenez DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement), et
 - pendant les 30 jours qui suivent la prise de la dernière dose de DAURISMO, et ce, même si vous avez subi une vasectomie.

- Si votre partenaire est susceptible de tomber enceinte, elle devra également utiliser une méthode contraceptive très efficace pendant que vous prenez DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement) et pendant au moins 30 jours après que vous aurez pris la dernière dose.

Pourquoi utilise-t-on DAURISMO?

DAURISMO est utilisé pour le traitement des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui n'ont jamais été traités auparavant. Il est administré avec un autre médicament anticancéreux appelé *cytarabine*, et lorsqu'ils sont pris ensemble, ces deux médicaments ne peuvent être utilisés que chez les adultes qui :

- sont âgés de 75 ans ou plus,
ou
- ne peuvent pas recevoir de chimiothérapie intensive.

DAURISMO ne peut être administré qu'aux patients qui remplissent toutes les conditions requises pour être admis au programme de prévention de la grossesse pour DAURISMO et qui sont inscrits à ce programme de distribution contrôlée de DAURISMO.

Comment DAURISMO agit-il?

Le glasdégib, l'ingrédient médicinal de DAURISMO, est ce que l'on appelle un *inhibiteur de la voie Hedgehog*. Il empêche les cellules cancéreuses de se diviser et il freine leur croissance.

Quels sont les ingrédients de DAURISMO?

Ingrédient médicinal : glasdégib (sous forme de maléate de glasdégib)

Ingrédients non médicinaux : phosphate dicalcique anhydre, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, dioxyde de titane, triacétine.

DAURISMO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés à 25 et à 100 mg

N'utilisez pas DAURISMO dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, et que vous ne pouvez pas utiliser de méthode contraceptive efficace ou que vous refusez de le faire.
- vous allaitez ou prévoyez le faire.
- vous êtes un homme, et que vous ne pouvez pas utiliser de méthode contraceptive efficace ou que vous refusez de le faire.
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament ou de son contenant.
- vous êtes un enfant ou un adolescent âgé de moins de 18 ans.

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

- vous avez des troubles du rythme cardiaque, par exemple :
 - le syndrome du QT long (anomalie de l'activité électrique du cœur);
 - une arythmie cardiaque, c'est-à-dire une anomalie du rythme cardiaque qui peut

provoquer :

- une fibrillation cardiaque (le cœur se met à trembler au lieu de pomper le sang dans l'organisme);
 - une tachycardie (le cœur se met à battre plus vite qu'à l'ordinaire lorsque vous êtes au repos).
- le taux d'électrolytes (sels minéraux) dans votre sang est anormal.
 - vous avez des problèmes de rein ou de foie.

Autres mises en garde

- Ne donnez pas de sang ni de produits sanguins pendant que vous prenez DAURISMO ni pendant au moins 30 jours après votre dernière dose, car il se pourrait que votre sang soit administré à une femme susceptible de tomber enceinte.
- DAURISMO peut nuire à la fertilité tant chez les hommes que chez les femmes. Autrement dit, il peut nuire à la capacité des hommes à concevoir des enfants et à la capacité des femmes à tomber enceintes. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment préserver votre fertilité avant de commencer le traitement.

Mises en garde importantes pour les femmes

- Ne prenez pas DAURISMO si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de tomber enceinte et que vous n'utilisez pas de méthode contraceptive efficace.
- Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose de ce médicament.
- Votre professionnel de la santé vous expliquera les risques graves associés à DAURISMO auxquels votre bébé à naître pourrait être exposé si vous tombiez enceinte.
- DAURISMO peut causer la mort d'un bébé avant sa naissance ou entraîner des anomalies congénitales sévères.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse :
 - au cours des 7 jours qui précèdent le début du traitement par DAURISMO, puis
 - tous les mois pendant ce traitement.
- Vous continuerez à subir des tests de grossesse même si vous cessez d'avoir vos règles pendant le traitement.
- Vous ne recevrez pas DAURISMO si vous êtes enceinte.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera les méthodes contraceptives qui vous conviennent.
- Vous devrez utiliser deux méthodes contraceptives très efficaces pendant que vous prenez DAURISMO et pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose de ce médicament, sauf si vous vous engagez à ne pas avoir de relations sexuelles.
- Si vous vous étiez engagée à ne pas avoir de relations sexuelles et que vous changez d'avis, prévenez votre professionnel de la santé. Vous devrez alors utiliser deux méthodes contraceptives efficaces.
- Vous devrez utiliser deux méthodes contraceptives efficaces même si :
 - vous avez des antécédents d'infertilité;
 - vous n'avez plus vos règles;
 - vos règles sont irrégulières; ou
 - vous avez des saignements menstruels anormaux.
- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par DAURISMO, cessez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre professionnel de la santé. Il vous expliquera les risques auxquels vous êtes exposée.

- N'allaitez pas durant votre traitement par DAURISMO ni pendant au moins 30 jours après la dernière dose. Consultez un professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement. On ignore si DAURISMO passe dans le lait maternel.

Mises en garde importantes pour les hommes

- Vous devez informer votre partenaire sexuelle :
 - du fait que vous prenez DAURISMO, et
 - des risques graves auquel peut être exposé tout bébé à naître que vous pourriez concevoir ensemble pendant le traitement par DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement) ou pendant la période d'au moins 30 jours qui suit la prise de la dernière dose de ce médicament.
- Utilisez un condom avec un spermicide (substance qui détruit les spermatozoïdes) pendant vos relations sexuelles avec une femme (même si elle est enceinte). Plus précisément, vous devez utiliser des condoms :
 - pendant que vous prenez DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement), et
 - pendant les 30 jours qui suivent la prise de la dernière dose de DAURISMO, et ce,
 - même si vous avez subi une vasectomie.
- Si votre partenaire est susceptible de tomber enceinte, elle devra également utiliser une méthode contraceptive très efficace pendant que vous prenez DAURISMO (y compris pendant les interruptions de ce traitement) et pendant au moins 30 jours après que vous aurez pris la dernière dose.
- Ne donnez pas de sperme pendant que vous prenez DAURISMO (pas même pendant les interruptions de ce traitement) ni pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose.
- Si votre partenaire est enceinte ou s'il est possible qu'elle soit enceinte, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

Conduite automobile et utilisation de machinerie : DAURISMO peut provoquer de la fatigue. Attendez de voir comment vous réagissez à DAURISMO avant d'effectuer des tâches qui nécessitent de la vigilance.

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.

DAURISMO peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, comme c'est le cas d'autres médicaments. Évitez de prendre DAURISMO avec ces médicaments. Le fait de prendre ces médicaments en même temps que DAURISMO pourrait aggraver les troubles du rythme cardiaque que vous pourriez avoir. Votre professionnel de la santé déterminera si vous pouvez utiliser d'autres traitements.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DAURISMO :

- la nafcilline, la rifampine et la troléandomycine, qui sont utilisées pour le traitement des infections bactériennes (ce sont des antibiotiques);
- le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole, qui sont utilisés pour le traitement des infections fongiques;
- le ritonavir, l'indinavir, le lopinavir, l'éfavirenz, l'étravirine, l'elvitégravir, le cobicistat et le tipranavir, qui sont utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);

- le bocéprévir, le télaprévir, le paritaprévir, l'ombitasvir, le dasabuvir et le danoprévir, qui sont utilisés pour le traitement d'infections virales, comme l'hépatite C;
- le conivaptan, qui est utilisé pour le traitement des anomalies des taux d'électrolytes (sels minéraux);
- la carbamazépine et la phénytoïne, qui sont utilisées pour le traitement de l'épilepsie;
- le millepertuis, qui est utilisé pour le traitement de la dépression;
- l'enzalutamide et le mitotane, qui sont utilisés pour le traitement de cancers;
- le bosentan, qui est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (haute pression dans un vaisseau du poumon);
- le modafinil, qui est utilisé pour le traitement de la somnolence (envie de dormir).

Si vous ne savez pas si l'un des médicaments que vous prenez fait partie de cette liste, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé. Si on vous prescrit un nouveau médicament, dites-le-lui.

Comment DAURISMO s'administre-t-il?

- Prenez DAURISMO comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. DAURISMO est pris avec un autre médicament pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- Votre professionnel de la santé vous indiquera quand et comment vous devez prendre le second médicament, ainsi que la dose qui convient.
- Vous recevrez ce traitement jusqu'à l'apparition de signes d'aggravation du cancer ou d'effets secondaires qui pourraient vous empêcher de poursuivre celui-ci.
- Prenez DAURISMO 1 fois par jour, environ à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre DAURISMO avec ou sans aliments.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de DAURISMO, ne prenez pas de dose supplémentaire ce jour-là; prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne dépassez pas la dose recommandée qui vous a été prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez ni la dose ni la fréquence d'administration de DAURISMO, à moins que votre professionnel de la santé ne vous ait dit de le faire.

Dose habituelle

Adultes :

- Prenez 100 mg de DAURISMO 1 fois par jour, par voie orale (par la bouche), avec un autre médicament utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il se peut qu'il réduise la dose que vous prenez, ou encore qu'il interrompe ou qu'il arrête votre traitement en fonction de votre état de santé si vous prenez certains médicaments ou que vous ressentez certains effets secondaires.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de DAURISMO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié de prendre une dose de DAURISMO :

- et qu'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis cet oubli, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

- et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis cet oubli, sautez cette dose. Attendez l'heure habituelle pour prendre la dose suivante.
- Ne prenez pas 2 doses de DAURISMO en l'espace de 12 heures pour compenser un oubli.

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

Lorsque vous prenez DAURISMO, 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.

Effets secondaires possibles :

- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Maux de tête
- Douleur aux muscles, aux bras ou aux jambes, aux articulations, aux os, au ventre ou au dos
- Spasmes et raideur musculaires
- Nausées (maux de cœur)
- Gonflement des bras, des jambes, du visage
- Diminution de l'appétit
- Changement du goût
- Dent qui se déchausse, maux de dents
- Douleurs ou ulcères dans la bouche ou la gorge
- Constipation
- Chute des cheveux
- Perte de poids

DAURISMO peut provoquer des anomalies de l'activité électrique du cœur et des résultats des analyses de sang et d'urine. Votre professionnel de la santé vous fera passer certains examens avant, pendant et après votre traitement, afin de surveiller notamment votre rythme cardiaque, la numération de vos cellules sanguines et les taux de sels et d'enzymes dans votre sang. Il se pourrait que vous ayez à subir ces examens plus souvent. Votre professionnel de la santé vous dira si vos résultats sont anormaux et si vous devez recevoir un traitement.

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			
Hémorragie oculaire (saignement dans l'œil) : vision brouillée, douleur à l'œil lorsqu'il est exposé à une lumière vive, couche de sang qui recouvre une partie du blanc de l'œil, bleu autour de l'œil			X
Hémorragie gastro-intestinale (GI) (saignement de n'importe quelle partie du tube digestif, qui s'étend de la bouche à l'anus) : en cas de saignement de l'œsophage, de l'estomac ou de la partie initiale de l'intestin grêle, présence de sang dans les vomissures, selles noires			X

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	
goudronneuses, évacuation de sang rouge vif provenant du rectum ou présence de sang rouge vif dans les selles, pouls rapide, baisse de la tension artérielle, diminution du débit d'urine, confusion, faiblesse, étourdissements; en cas de saignement du gros intestin ou du rectum, évacuation de sang rouge vif provenant du rectum ou présence de sang rouge vif dans les selles, pouls rapide, baisse de la tension artérielle, diminution du débit d'urine, confusion, faiblesse, étourdissements			
Hématurie (présence de sang dans l'urine) : urine rose, rouge ou très foncée			X
Hémoptysie : toux accompagnée de crachats de sang			X
Hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) : apparition soudaine de maux de tête intenses; confusion; nausées et vomissements; convulsions; perte de conscience			X
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine provoquée par la respiration ou par la toux, confusion, toux s'accompagnant d'expectorations (crachats), fatigue, fièvre, transpiration et frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement			X
Purpura (saignement sous la peau) : bleus, petits points de couleur pourpre ou éruption cutanée, changement de couleur de la peau	X		
Neutropénie fébrile : infections, fatigue, fièvre, douleurs, courbatures, symptômes rappelant ceux de la grippe		X	

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	
FRÉQUENT			
Insuffisance respiratoire aiguë : coloration bleutée de la peau, des lèvres et des ongles, somnolence (envie de dormir), battements cardiaques irréguliers, perte de conscience, intensification soudaine de l'essoufflement			X
Insuffisance rénale aiguë (problèmes sévères aux reins) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, boursoufflement du visage et des mains, gonflement des pieds et des chevilles, volume d'urine plus faible que d'habitude ou absence totale d'urine, prise de poids			X
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse		X	
Arythmie cardiaque (trouble du rythme cardiaque) : pouls irrégulier, pouls lent, pouls rapide, palpitations, essoufflement, étourdissement			X
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles, convulsions, coma		X	
Mucosite (inflammation et ulcération des muqueuses qui tapissent le tube digestif) : gencives, langue, bouche ou gorge douloureuses, rouges, brillantes ou gonflées, présence de sang dans la bouche, difficulté à avaler ou à parler ou douleur déclenchée par le fait d'avaler ou de parler, sécheresse de la bouche, légère sensation de brûlure ou douleur en mangeant		X	

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	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			X
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : tendance à faire des bleus et à saigner plus longtemps en cas de blessure, fatigue, faiblesse		X	
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, évanouissements, perte de conscience, convulsions, étourdissements, sensation de vertige			X
Sepsis et choc septique (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, volume d'urine très faible ou absence d'urine, baisse de la tension artérielle, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides		X	
Problèmes de peau : éruption cutanée, bosses rouges et douloureuses, douleur aux articulations et aux muscles	X		

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 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 (<https://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 courriel, 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

Conservez DAURISMO à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Gardez DAURISMO et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur DAURISMO :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 31 octobre 2022.