

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés
Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 25 mg de glasdégib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 1,3 mg de lactose monohydraté.

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 100 mg de glasdégib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 5,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm, portant la mention « Pfizer » gravée sur une face et la mention « GLS 25 » gravée sur l'autre face.

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange pâle, rond, de 11 mm, portant la mention « Pfizer » gravée sur une face et la mention « GLS 100 » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daurismo est indiqué, en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée *de novo* ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Daurismo ne doit être prescrit que par ou sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg de glasdégib une fois par jour, en association avec la cytarabine à faible dose (voir rubrique 5.1). Le glasdégib doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient.

Doses de glasdégib prises en retard ou oubliées

En cas de vomissement après la prise d'une dose, aucune dose de substitution ne doit être administrée ; les patients doivent attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, elle doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, sauf si plus de 10 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue de la prise, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Modifications posologiques

Des modifications posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Si une réduction posologique est nécessaire, la dose de glasdégib doit être réduite à 50 mg pris par voie orale une fois par jour.

Des recommandations en matière de modifications posologiques et de prise en charge d'effets indésirables spécifiques sont fournies dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Aucun ajustement de la dose initiale n'est requis en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du sexe ou du poids corporel du patient (voir rubrique 5.2).

Évaluation et surveillance des anomalies biologiques et du QT

La numération de la formule sanguine, les électrolytes, les fonctions rénale et hépatique doivent être évalués avant l'instauration du traitement par Daurismo et au moins une fois par semaine au cours du premier mois. Les électrolytes et la fonction rénale doivent être surveillés une fois par mois pendant toute la durée du traitement. Les taux sériques de créatine kinase (CK) doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par Daurismo et par la suite si cliniquement indiqué (par ex., si des signes et des symptômes musculaires sont rapportés). Les électrocardiogramme (ECG) doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par Daurismo, puis environ une semaine après l'instauration du traitement, puis une fois par mois pendant les deux mois suivants afin d'évaluer l'allongement de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc). L'ECG doit être répété s'il est anormal. Certains patients peuvent nécessiter une surveillance ECG plus fréquente et continue (voir rubrique 4.4). Les anomalies doivent être prises en charge rapidement.

Tableau 1. Modification posologique et prise en charge des effets indésirables — Allongement de l'intervalle QT

(allongement de l'intervalle QT corrigé sur au moins 2 électrocardiogrammes (ECG) distincts)

| Effet indésirable : allongement de QT sur ECG | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|--|--|
| Intervalle QT corrigé 480 ms à 500 ms | Évaluer les taux d'électrolytes et les restaurer si cliniquement indiqué Revoir et ajuster les médicaments concomitants ayant des effets connus d'allongement de QT (voir rubrique 4.5). Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après la résolution de l'allongement de QT à une valeur inférieure ou égale à 480 ms. |
| Intervalle QT corrigé supérieur à 500 ms | Évaluer les taux d'électrolytes et les restaurer si cliniquement indiqué. Revoir et ajuster les médicaments concomitants ayant des effets connus d'allongement de QT (voir rubrique 4.5). |

| Effet indésirable : allongement de QT sur ECG | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|--|---|
| | <p>Interrompre Daurismo.</p> <p>Reprendre Daurismo à une dose réduite de 50 mg une fois par jour lorsque l'intervalle QT corrigé revient à moins de 30 ms de la valeur initiale ou à une valeur inférieure ou égale à 480 ms.</p> <p>Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après la résolution de l'allongement de QT.</p> <p>Envisager de ré-augmenter la dose de Daurismo à 100 mg par jour si une autre cause de l'allongement de QT peut être identifiée.</p> |
| Allongement de l'intervalle QT corrigé et arythmie menaçant le pronostic vital | Arrêter définitivement Daurismo. |

Tableau 2. Modification posologique et prise en charge des élévations de la CK et des événements indésirables musculaires associés

| Effet indésirable : sévérité de l'élévation de la CK | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|---|---|
| Grade 1 [élévation de la CK > LSN – 2,5 x LSN] | <p>Poursuivre Daurismo à la même dose et surveiller les taux de CK chaque semaine jusqu'au retour à la valeur initiale, puis chaque mois. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'au retour à leur état initial.</p> <p>Vérifier régulièrement la fonction rénale (créatinine sérique) et s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.</p> |
| Grade 2 sans insuffisance rénale (Cr sérique ≤ LSN) [élévation de la CK > 2,5 x LSN – 5 x LSN] | <p>Interrompre Daurismo et surveiller les taux de CK chaque semaine jusqu'au retour à la valeur initiale.</p> <p>Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'au retour à leur état initial. Après normalisation, reprendre Daurismo à la même dose et puis mesurer la CK tous les mois.</p> <p>Vérifier régulièrement la fonction rénale (créatinine sérique) et s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.</p> <p>Si les symptômes réapparaissent, interrompre Daurismo au retour à leur état initial. Réintroduire Daurismo à 50 mg par jour et suivre les mêmes recommandations de surveillance. Si les symptômes persistent, envisager d'interrompre Daurismo.</p> |
| Grade 3 ou 4 sans insuffisance rénale (Cr sérique ≤ LSN) [Grade 3 (élévation de la CK > 5 x LSN – 10 x LSN)] [Grade 4 (élévation de la CK > 10 x LSN)] | <p>Interrompre Daurismo et surveiller les taux de CK chaque semaine jusqu'au retour à la valeur initiale. Surveiller les changements des symptômes musculaires jusqu'au retour à leur état initial</p> <p>Vérifier régulièrement la fonction rénale (créatinine sérique) et s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.</p> <p>Si la fonction rénale n'est pas altérée et que la CK revient à la valeur initiale, envisager de reprendre Daurismo à 50 mg par jour. Les taux de CK doivent être mesurés chaque semaine pendant 2 mois après la ré administration de Daurismo , puis tous les mois.</p> |

| Effet indésirable : sévérité de l'élévation de la CK | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|--|---|
| Grade 2, 3 ou 4 avec insuffisance rénale (Cr sérique > LSN selon les critères CTCAE 4.0) | <p>Si la fonction rénale est altérée, interrompre Daurismo et vérifier que le patient est correctement hydraté et évaluer les autres causes secondaires de l'insuffisance rénale.</p> <p>Surveiller les taux de CK et de créatinine sérique chaque semaine jusqu'à ce qu'ils reviennent aux valeurs initiales.</p> <p>Surveiller les changements des symptômes musculaires jusqu'au retour à leur état initial.</p> <p>Si les taux de CK et de créatinine sérique reviennent aux valeurs initiales, envisager de reprendre Daurismo à 50 mg par jour et mesurer les taux de CK chaque semaine pendant 2 mois puis tous les mois ; sinon, arrêter le traitement définitivement.</p> |

Abréviations : CK = créatine kinase ; Cr = créatinine ; LSN = limite supérieure de la normale ;
CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables).

Tableau 3. Modification posologique et prise en charge des effets indésirables — Toxicité hématologique

| Effet indésirable : toxicité hématologique | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|---|--|
| Plaquettes inférieures à $10 \times 10^9/l$ pendant plus de 42 jours en l'absence de maladie | Arrêter définitivement Daurismo et la cytarabine à faible dose. |
| Numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/l$ pendant plus de 42 jours en l'absence de maladie | Arrêter définitivement Daurismo et la cytarabine à faible dose. |

Tableau 4. Modification posologique et prise en charge des effets indésirables — Toxicité non hématologique

| Effet indésirable : toxicité non hématologique | Recommandations de modification posologique et de prise en charge |
|---|--|
| | <p>Si l'effet indésirable est attribué à la cytarabine à faible dose et non à Daurismo, le traitement par la cytarabine à faible dose peut être modifiée tandis que la posologie de Daurismo doit être poursuivie.</p> |
| Grade 3* | <p>Interrompre Daurismo et/ou la cytarabine à faible dose jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent pour atteindre le grade ≤ 1 ou reviennent à l'état initial.</p> <p>Reprendre Daurismo à la même dose, ou à une dose réduite de 50 mg.</p> <p>Reprendre la cytarabine à faible dose à la même dose, ou à une dose réduite de 15 mg ou 10 mg.</p> <p>Si la toxicité réapparaît, interrompre Daurismo et/ou la cytarabine à faible dose. [†]</p> |
| Grade 4* | <p>Suspendre Daurismo jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent pour atteindre le grade ≤ 1 ou reviennent à l'état initial.</p> <p>Après rétablissement, reprendre Daurismo à une dose de 50 mg ou interrompre le traitement à la discrétion du prescripteur.</p> |

* Grades attribués selon les critères CTCAE 4.0 : le grade 1 est léger, le grade 2 est modéré, le grade 3 est sévère, le grade 4 menace le pronostic vital.

† Si la décision est prise d'arrêter définitivement la cytarabine à faible dose, Daurismo doit également être arrêté, à moins que le patient en tire un bénéfice clinique et tolère le traitement par Daurismo.

Abréviations : CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables).

Modifications posologiques pour l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Daurismo avec des inducteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Daurismo doit être augmentée selon la tolérance, tel qu'indiqué dans le tableau 5. Après l'interruption de l'inducteur modéré du CYP3A4 pendant 7 jours, la dose de Daurismo prise avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A4 doit être reprise (voir rubrique 4.5).

Tableau 5. Recommandations de modification posologique pour Daurismo avec utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4

| Dose actuelle | Dose ajustée |
|---|---|
| 100 mg par voie orale une fois par jour | 200 mg par voie orale une fois par jour |
| 50 mg par voie orale une fois par jour | 100 mg par voie orale une fois par jour |

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Daurismo dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas été établies. Daurismo ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique car aucun bénéfice thérapeutique significatif n'est attendu par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Daurismo doit être administré par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité embryo-fœtale

D'après son mécanisme d'action et les résultats des études de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez l'animal, Daurismo peut provoquer la mort embryo-fœtale ou des malformations congénitales graves s'il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.6).

Daurismo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'état de grossesse des patientes en âge de procréer doit être vérifié avant d'instaurer le traitement par Daurismo. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de toujours utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Hommes

Le glasdégib peut être présent dans le sperme. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines doivent être informés du risque potentiel d'exposition par le sperme et doivent toujours utiliser une contraception efficace, y compris un préservatif (avec un spermicide, si disponible), même après une vasectomie, au cours du traitement par Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose afin d'éviter l'exposition d'une partenaire enceinte ou d'une partenaire féminine en âge de procréer (voir rubrique 4.6).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient débute une grossesse ou soupçonne une grossesse pendant le traitement par Daurismo ou dans les 30 jours suivant la dernière dose, elle doit en informer immédiatement son professionnel de santé (voir rubrique 4.6).

Sur la base de résultats de sécurité non cliniques, le glasdégib est susceptible d'altérer la fonction reproductive chez les hommes. Les hommes doivent demander conseil sur la préservation efficace de la fertilité avant de débiter un traitement par Daurismo (voir rubrique 4.6).

Allongement de l'intervalle QT

Au cours d'une étude randomisée (Étude 1) portant sur des patients atteints de LAM et de SMD (syndrome myélodysplasique) à haut risque traités par Daurismo associé à la cytarabine à faible dose en comparaison avec la cytarabine à faible dose seule, un allongement de QT sur ECG de grade 3/4 a été rapporté chez 3,5 % des patients traités par Daurismo avec cytarabine à faible dose comparé à 2,4% des patients traités par la cytarabine à faible dose seule.

Les électrolytes doivent être mesurés avant l'initiation du traitement par Daurismo, au moins une fois par semaine au cours du premier mois, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement. Les anomalies électrolytiques doivent être corrigées.

Les médicaments concomitants doivent être évalués. Pour les médicaments qui ont des effets connus d'allongement de QT et/ou un fort potentiel d'inhibition du CYP3A4, des alternatives doivent être envisagées.

Les ECG doivent être surveillés avant l'initiation du traitement par Daurismo, environ une semaine après initiation de traitement, puis une fois par mois pendant les deux mois suivants afin d'évaluer l'allongement de l'intervalle QTc. Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies électrolytiques ou ceux qui prennent des médicaments ayant des effets connus d'allongement de QT, une surveillance ECG plus fréquente est recommandée. L'ECG doit être répété s'il est anormal. Les anomalies doivent être prises en charge rapidement, et des modifications posologiques doivent être envisagées (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Événements indésirables musculaires

Dans l'Étude 1, des spasmes musculaires ont été observés chez 22,6 % des patients traités par Daurismo avec cytarabine à faible dose, en comparaison avec 4,8% des patients traités par la cytarabine à faible dose seule.

Tous les patients débutant un traitement par Daurismo doivent être informés du risque d'effets indésirables musculaires. Ils doivent avoir pour instruction de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables survenant pendant le traitement par Daurismo ou si les symptômes persistent après l'arrêt du traitement.

Les taux sériques de CK doivent être obtenus avant d'instaurer le traitement par Daurismo et par la suite, si cliniquement indiqué (par ex., si des signes et symptômes musculaires sont rapportés). Une prise en charge de l'élévation de la CK de haut grade conformément aux standards de pratique médicale en vigueur et en accord avec les recommandations thérapeutiques appropriées est recommandée. Les recommandations de modification posologique et de prise en charge doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement par Daurismo. Les électrolytes et la fonction rénale doivent être surveillés une fois par mois pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.2).

Excipients

Intolérance au lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du glasdégib

In vitro, le CYP3A4 est responsable de la majorité de l'élimination du glasdégib et contribue à la formation d'autres métabolites oxydatifs mineurs, le CYP2C8 et l'UGT1A9 jouant un rôle mineur dans le métabolisme du glasdégib.

Substances susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique du glasdégib

Inhibiteurs du CYP3A4

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, à la dose de 400 mg une fois par jour pendant 7 jours, a augmenté l'aire sous la courbe moyenne (ASC_{inf}) d'environ 2,4 fois et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 40 % d'une dose orale unique de 200 mg de glasdégib chez des sujets sains. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., bocéprévir, cobicistat, conivaptan, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télaprévir, troléandomycine, voriconazole, ritonavir, pamplemousse ou jus de pamplemousse), car une augmentation de la concentration plasmatique du glasdégib peut survenir. Si possible, un autre médicament concomitant ayant un potentiel d'inhibition du CYP3A4 nul ou minime est recommandé (voir rubrique 4.4).

Médicaments altérant le pH gastrique

La co-administration à jeun d'une dose unique de 100 mg de glasdégib avec plusieurs doses de rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), n'a entraîné aucune modification de l'exposition plasmatique au glasdégib (rapport des ASC_{inf} : 100,6 %). L'administration concomitante de glasdégib avec des agents réducteurs d'acidité (y compris les IPP, les antagonistes des récepteurs H_2 et les antiacides d'action locale) est autorisée.

Substances susceptibles de diminuer la concentration plasmatique du glasdégib

Inducteurs du CYP3A4

La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 11 jours, a réduit l' ASC_{inf} moyenne de 70 % et la C_{max} de 35 % d'une dose unique de 100 mg de glasdégib chez des sujets sains. L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et millepertuis) doit être évitée, car elle est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques du glasdégib.

Des simulations utilisant une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie ont suggéré que la co-administration de l'éfavirenz (un inducteur modéré du CYP3A4) avec le glasdégib diminuait l' ASC_{inf} du glasdégib de 55 % et sa C_{max} de 25 %. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 (par ex. bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée car ils peuvent également réduire les concentrations plasmatiques du glasdégib (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Daurismo doit être augmentée (voir rubrique 4.2).

Effet du glasdégib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT

Le glasdégib peut prolonger l'intervalle QT. Par conséquent, l'utilisation concomitante de glasdégib avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT ou pour induire des torsades de pointes doit être envisagée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Transporteurs de médicaments

Des études *in vitro* ont montré que le glasdégib, à des concentrations cliniquement pertinentes, peut avoir le potentiel d'inhiber le transport médié par la P-glycoprotéine (P-gp, tractus gastro-intestinal [GI]) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, au niveau systémique et au niveau du tractus GI). Par conséquent, les substrats de la P-gp (par ex. la digoxine) ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite doivent être utilisés avec prudence en association avec le glasdégib.

Études in vitro de l'inhibition des transporteurs

Des études *in vitro* ont indiqué que le glasdégib à des concentrations cliniquement pertinentes peut avoir le potentiel d'inhiber (MATE)1 et MATE2K.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Si Daurismo est utilisé chez des femmes en âge de procréer, il doit leur être conseillé d'éviter de débuter une grossesse. L'état de grossesse des patientes en âge de procréer doit être vérifié avant d'instaurer le traitement. Si la patiente débute une grossesse pendant le traitement par Daurismo, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Compte-tenu de son mécanisme d'action et des résultats des études sur le développement embryofœtal menées chez l'animal, Daurismo peut causer des effets délétères sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer qui reçoivent ce médicament doivent toujours utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose. Si une patiente débute une grossesse ou soupçonne une grossesse pendant le

traitement par Daurismo ou dans les 30 jours après la dernière dose, elle doit en informer immédiatement son professionnel de santé (voir rubrique 4.4).

Hommes

Le glasdégib peut être présent dans le sperme. Les patients de sexe masculin ne doivent pas donner leur sperme pendant le traitement par Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines doivent être informés du risque potentiel d'exposition par le sperme et doivent toujours utiliser une contraception efficace, y compris un préservatif (avec un spermicide, si disponible), même après une vasectomie, au cours du traitement par Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose pour éviter l'exposition d'une partenaire enceinte ou d'une partenaire féminine en âge de procréer. Les patients de sexe masculin doivent immédiatement informer leur professionnel de santé si leur partenaire féminine débute une grossesse pendant le traitement par Daurismo ou pendant les 30 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Daurismo chez les femmes enceintes. Compte-tenu de son mécanisme d'action et des résultats des études de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez l'animal, le glasdégib peut causer des effets délétères sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Daurismo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez l'être humain pour évaluer l'effet du glasdégib sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel, ou ses effets sur l'enfant allaité. On ne sait pas si le glasdégib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de la survenue éventuelle d'effets indésirables graves liés au glasdégib chez les enfants allaités, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Daurismo et pendant au moins une semaine après la dernière dose (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Sur la base de résultats de sécurité non cliniques, le glasdégib est susceptible d'altérer la fonction reproductive chez les hommes. Les hommes doivent demander conseil sur la préservation efficace de la fertilité avant de débiter un traitement par Daurismo. Compte-tenu de son mécanisme d'action, Daurismo peut nuire à la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Daurismo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients présentant une fatigue ou d'autres symptômes (par ex. crampes musculaires, douleurs, nausées) affectant la capacité à réagir normalement pendant la prise de Daurismo doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Daurismo repose sur les données d'études cliniques, dont l'Étude 1 conduite chez 84 patients atteints de LAM (N = 75) et de SMD à haut risque (N = 9). L'exposition médiane à Daurismo dans l'ensemble des données a été de 75,5 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) chez les patients sous Daurismo ont été l'anémie (45,2%), les hémorragies (45,2%), la neutropénie fébrile (35,7%), les nausées (35,7 %), la perte d'appétit (33,3 %), la fatigue (30,9 %), les spasmes musculaires (30,9 %), la thrombopénie (30,9%), la fièvre (29,7%), la diarrhée (28,5 %), la pneumonie (28,5%), la dysgueusie (26,1 %), les

œdèmes périphériques (26,1%), la constipation (25,0 %), les douleurs abdominales (25,0 %), le rash (25,0 %), la dyspnée (25,0%), les vomissements (21,4 %) et la perte de poids (20,2%)..

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés entraînant des réductions de dose chez les patients recevant Daurismo ont été les spasmes musculaires (4,7 %), la fatigue (3,5 %), la neutropénie fébrile (3,5%), l'anémie (2,3%), la thrombopénie (2,3%) et l'allongement de QT à l'électrocardiogramme (2,3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés entraînant l'arrêt définitif du traitement chez les patients recevant Daurismo ont été la pneumonie (5,9%), la neutropénie fébrile (3,5%) et les nausées (2,3 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau 6 présente les effets indésirables rapportés avec Daurismo. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et par catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables de tous grades sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 6 : Effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques (N=84)

| Classe de systèmes d'organes | Terme préférentiel | Tous grades | | |
|---|--|---------------|-----------------|--------------------|
| | | Fréquence | Tous grades (%) | Grade ≥ 3 (%) |
| Infections et infestations | Pneumonie | Très fréquent | 28,5 | 23,8 |
| | Septicémie | Fréquent | 5,9 | 5,9 |
| | Infection des voies urinaires | Fréquent | 5,9 | 1,1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie | Très fréquent | 45,2 | 41,6 |
| | Neutropénie fébrile | Très fréquent | 35,7 | 35,7 |
| | Thrombopénie | Très fréquent | 30,9 | 30,9 |
| | Neutropénie | Très fréquent | 15,4 | 11,9 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Perte d'appétit | Très fréquent | 33,3 | 3,5 |
| Affections du système nerveux | Dysgueusie ^a | Très fréquent | 26,1 | 0,0 |
| Affections cardiaques | Allongement de QT à l'électrocardiogramme ^b | Fréquent | 8,3 | 3,5 |
| | Fibrillation auriculaire | Fréquent | 7,1 | 2,3 |
| Affections vasculaires | Hémorragies ^c | Très fréquent | 45,2 | 11,9 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée | Très fréquent | 25,0 | 7,1 |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Très fréquent | 35,7 | 2,3 |
| | Diarrhée | Très fréquent | 28,5 | 4,7 |
| | Constipation | Très fréquent | 25,0 | 1,1 |
| | Douleurs abdominales ^d | Très fréquent | 25,0 | 0,0 |
| | Vomissements | Très fréquent | 21,4 | 2,3 |
| | Stomatite | Fréquent | 4,7 | 0,0 |
| | | | | |
| Affections de la peau et des tissus sous-cutanés | Rash ^e | Très fréquent | 25,0 | 2,3 |
| | Alopécie | Très fréquent | 10,7 | 0,0 |

| Classe de systèmes d'organes | Terme préférentiel | Tous grades | | |
|--|---|---------------|-----------------|---------------|
| | | Fréquence | Tous grades (%) | Grade ≥ 3 (%) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Spasmes musculaires ^f | Très fréquent | 30,9 | 5,9 |
| | Arthralgies | Très fréquent | 11,9 | 0,0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Très fréquent | 30,9 | 14,2 |
| | Perte de poids | Très fréquent | 20,2 | 2,3 |
| | Fièvre | Très fréquent | 29,7 | 2,3 |
| | Œdèmes périphériques | Très fréquent | 26,1 | 0,0 |
| Investigations | Diminution du nombre de plaquettes | Très fréquent | 16,6 | 16,6 |
| | Diminution du nombre de globules blancs | Très fréquent | 15,4 | 13,0 |
| | Diminution du nombre de neutrophiles | Très fréquent | 13,0 | 13,0 |

^a. Dysgueusie inclut les termes préférentiels suivants : dysgueusie, agueusie.

^b. Allongement de QT à l'électrocardiogramme inclut les termes préférentiels suivants : allongement de QT à l'électrocardiogramme, tachycardie ventriculaire.

^c. Hémorragies inclut les termes préférentiels suivants : pétéchies, épistaxis, contusion, hématome, hémorragie intracrânienne, purpura, hémorragie rectale, hémorragie anale, ecchymose, hémorragie gastro-intestinale, saignement gingival, hématurie, hémorragie, hémorragie buccale, hémorragie cérébrale, hémorragie conjonctivale, contusion de l'œil, hémorragie de l'œil, hémorragie gastrique, hématémèse, hémoptysie, hémorragie hémorroïdale, hématome au site d'implantation, contusion au site d'injection, hématome rétropéritonéal, hémorragie sous-arachnoïde, purpura thrombotique thrombopénique, hémorragie trachéale, hémorragie urétrale

^d. Douleurs abdominales inclut les termes préférentiels suivants : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, douleurs abdominales basses.

^e. Rash inclut les termes préférentiels suivants : érythème, prurit, rash, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux.

^f. Spasmes musculaires inclut les termes préférentiels suivants : contractions musculaires involontaires, spasmes musculaires, tension musculaire, douleurs musculo-squelettiques, myalgie.

Description des effets indésirables sélectionnés

Spasmes musculaires

Dans l'Étude 1, des spasmes musculaires (tous grades) ont été rapportés chez 22,6 % des patients du groupe Daurismo avec cytarabine à faible dose, en comparaison avec 4,8 % des patients du groupe cytarabine à faible dose seule. Des spasmes musculaires de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 4,7 % des patients du groupe Daurismo avec cytarabine à faible dose, en comparaison avec aucun des patients du groupe cytarabine à faible dose seule.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Daurismo. La prise en charge du surdosage par Daurismo doit comprendre un traitement symptomatique et un suivi ECG.

Le glasdégib a été administré dans des études cliniques jusqu'à une dose de 640 mg/jour. Les toxicités dose limitantes rapportées ont été les suivantes : nausées, vomissements, déshydratation, hypotension, fatigue, vertiges, hypoxie, épanchement pleural et œdème périphérique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XJ03

Mécanisme d'action

Le glasdégib est un inhibiteur de la voie de transduction du signal Hedgehog (Hh) qui se lie à Smoothened (SMO), une protéine transmembranaire, ce qui entraîne une diminution de l'activité du facteur de transcription de l'oncogène associé au gliome (GLI) et de la signalisation de la voie en aval. La signalisation de la voie Hh est nécessaire pour maintenir une population de cellules souches leucémiques (CSL). Ainsi, la liaison de glasdégib à SMO et son inhibition réduisent les taux de GLI1 dans les cellules LAM et le potentiel d'initiation leucémique des cellules de la LAM. La signalisation de la voie Hh est également impliquée dans la résistance à la chimiothérapie et aux traitements ciblés. Dans un modèle préclinique de LAM, le glasdégib associé à la cytarabine à faible dose a inhibé de façon plus importante l'augmentation de la taille des tumeurs par rapport au glasdégib ou à la cytarabine à faible dose seule. Cependant, le mécanisme d'action de l'association n'est pas entièrement compris.

Électrophysiologie cardiaque

Un allongement de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) a été observé chez des patients traités par Daurismo à une dose supratherapeutique > 270 mg. L'effet de l'administration de glasdégib sur l'intervalle QT corrigé a été évalué au cours d'une étude randomisée, à dose unique, en double aveugle, en cross-over à 4 bras, contrôlée contre placebo et contre moxifloxacine en ouvert, chez 36 sujets sains. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (obtenues avec une dose unique de 150 mg), la modification la plus importante de l'intervalle QT corrigé, ajustée en fonction du placebo et des valeurs à l'inclusion, a été de 8,03 ms (IC à 90 % : 5,85 ; 10,22 ms). À environ deux fois la concentration thérapeutique (supratherapeutique, obtenue avec une dose unique de 300 mg), la modification de QTc a été de 13,43 ms (IC à 95 % : 11,25 ; 15,61 ms). La moxifloxacine (400 mg), utilisée comme témoin positif, a entraîné une modification moyenne de QTc de 13,87 ms par rapport à l'inclusion. Aucun sujet n'a atteint le critère catégorique d'intervalle QT corrigé absolu ≥ 480 ms ou d'augmentation par rapport à l'inclusion de l'intervalle QT corrigé ≥ 30 ms après avoir reçu un traitement, quel qu'il soit. Aucune des anomalies à l'ECG n'a été considérée comme cliniquement significative ou signalée comme événement indésirable par l'investigateur (voir rubrique 4.4).

En outre, des ECG en série et en triple ont été enregistrés après administration unique et répétée pour évaluer l'effet de glasdégib en monothérapie sur l'intervalle QT corrigé chez 70 patients atteints d'un cancer avancé (de 5 mg à 640 mg une fois par jour). D'après l'analyse exposition-réponse, la modification moyenne estimée de QTc par rapport à l'inclusion a été de 5,30 ms (IC à 95 % : 4,40 ; 6,24 ms) à la C_{\max} moyenne observée à l'état d'équilibre après l'administration de la dose recommandée de 100 mg de glasdégib une fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Daurismo en association avec la cytarabine à faible dose a été étudié dans une étude de phase 2 multicentrique, randomisée et en ouvert (Étude 1) sur un total de 132 patients, dont 116 patients atteints de LAM *de novo* ou secondaire non traitée antérieurement et non éligibles à une chimiothérapie intensive à cause d'au moins un des critères suivants : a) âge ≥ 75 ans, b) cardiopathie sévère, c) indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 2 à l'inclusion, ou

d) taux de créatinine sérique à l'inclusion > 1,3 mg/dl. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 pour recevoir Daurismo (100 mg par voie orale une fois par jour) avec de la cytarabine à faible dose (20 mg par voie SC deux fois par jour du jour 1 au jour 10 du cycle de 28 jours) (n = 78) ou de la cytarabine à faible dose seule (n = 38) par cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients ont été stratifiés à la randomisation par facteur de risque pronostique (favorable/intermédiaire ou défavorable) basé sur la cytogénétique.

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le tableau 7. Les deux bras de traitement étaient généralement équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion. Dans les deux bras, 40 % des patients atteints de LAM présentaient un risque cytogénétique défavorable et 60 % un risque cytogénétique favorable/intermédiaire.

L'efficacité a été établie par une amélioration de la survie globale (SG définie à partir de la date de randomisation jusqu'au décès, toutes causes confondues) dans le groupe Daurismo avec cytarabine à faible dose, par rapport au groupe cytarabine à faible dose seule. Après un suivi médian d'environ 20 mois avec 81 % de décès observés, le bras Daurismo avec cytarabine à faible dose était supérieur au groupe cytarabine à faible dose seule chez les patients atteints de LAM (figure 1). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion chez les patients atteints de LAM

| Caractéristiques démographiques et de la maladie | Daurismo avec cytarabine à faible dose (N = 78) | Cytarabine à faible dose seule (N = 38) |
|--|---|---|
| Caractéristiques démographiques | | |
| Âge | | |
| Médiane (min, max) (ans) | 77 (64 ; 92) | 76 (58 ; 83) |
| ≥ 75 ans, N (%) | 48 (62) | 23 (61) |
| Sexe, N (%) | | |
| Homme | 59 (76) | 23 (61) |
| Femme | 19 (24) | 15 (39) |
| Origine ethnique, N (%) | | |
| Blanc | 75 (96) | 38 (100) |
| Noir ou afro-américain | 1 (1) | 0 (0) |
| Asiatique | 2 (3) | 0 (0) |
| Caractéristiques de la maladie | | |
| Historique de la maladie, N (%) | | |
| LAM <i>de novo</i> | 38 (49) | 18 (47) |
| LAM secondaire | 40 (51) | 20 (53) |
| Utilisation préalable d'un agent hypométhylant (décitabine ou azacitidine), N (%) | 11 (14) | 6 (16) |
| Indice de performance ECOG^a, N (%) | | |
| 0 à 1 | 36 (46) | 20 (53) |
| 2 | 41 (53) | 18 (47) |
| Profil de risque cytogénétique, N (%) | | |
| favorable/intermédiaire | 49 (63) | 21 (55) |
| défavorable | 29 (37) | 17 (45) |
| Cardiopathie sévère à l'inclusion, N (%) | 52 (67) | 20 (53) |
| Créatinine sérique à l'inclusion > 1,3 mg/dl, N (%) | 15 (19) | 5 (13) |

Abréviations : LAM = leucémie aiguë myéloïde ; Indice de performance ECOG = indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ; N = nombre de patients.

^a L'indice de performance ECOG à l'inclusion n'a pas été rapporté pour un patient du groupe Daurismo avec cytarabine à faible dose.

Tableau 8. Résultats d'efficacité sur la LAM de l'Étude 1

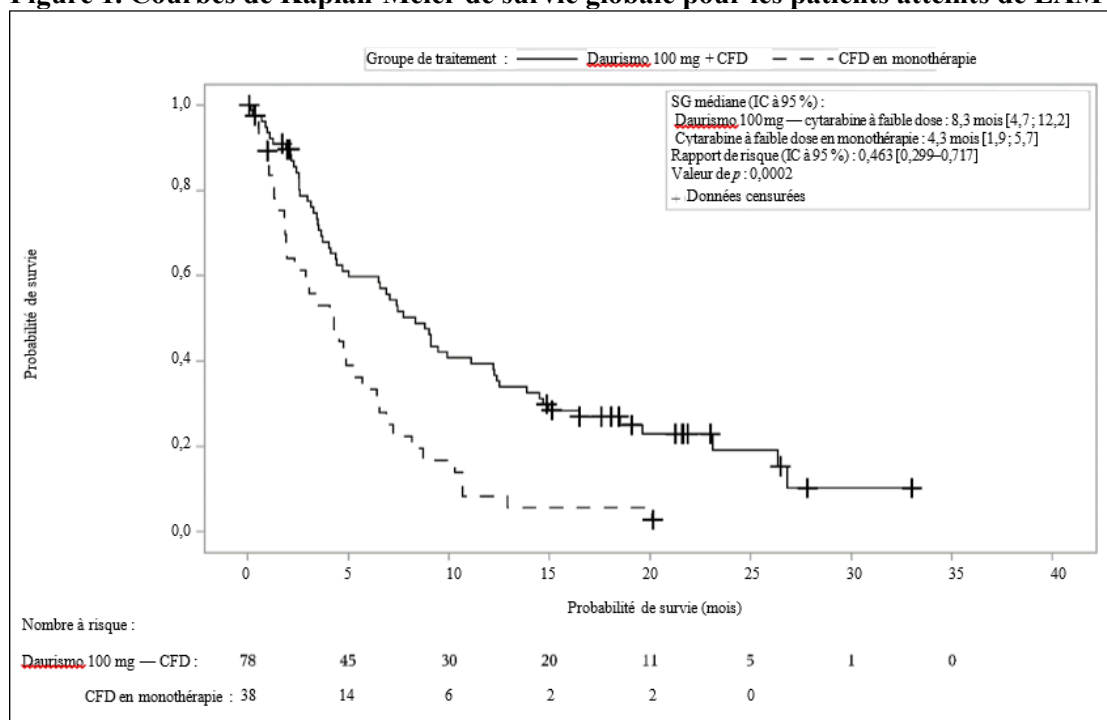
| Critère d'évaluation/population de l'étude | Daurismo avec cytarabine à faible dose | Cytarabine à faible dose seule |
|---|---|---------------------------------------|
| SG dans la population LAM de l'étude | N = 78 | N = 38 |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 8,3 (4,7 ; 12,2) | 4,3 (1,9 ; 5,7) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) ^a | 0,463 (0,299 ; 0,717) | |
| Valeur de p^b | 0,0002 | |
| SG dans la population LAM de novo de l'étude | N = 38 | N = 18 |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 6,6 (3,7 ; 12,4) | 4,3 (1,3 ; 10,7) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) ^a | 0,670 (0,362 ; 1,239) | |
| Valeur de p^b | 0,0991 | |
| SG dans la population LAM secondaire de l'étude | N = 40 | N = 20 |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 9,1 (4,4 ; 16,5) | 4,1 (1,5 ; 6,4) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) ^a | 0,287 (0,151 ; 0,548) | |
| Valeur de p^b | < 0,0001 | |
| Groupe de risque cytogénétique favorable/intermédiaire | N = 49 | N = 21 |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 11,1 (7,1 ; 14,9) | 4,4 (1,8 ; 8,7) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) ^a | 0,417 (0,233 ; 0,744) | |
| Valeur de p^b | 0,0011 | |
| Groupe de risque cytogénétique défavorable | N = 29 | N = 17 |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 4,4 (3,4 ; 9,1) | 3,1 (1,1 ; 6,4) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) ^a | 0,528 (0,273 ; 1,022) | |
| Valeur de p^b | 0,0269 | |

Abréviations : LAM = leucémie aiguë myéloïde ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; SG = survie globale.

^a. Rapport de risque (Daurismo avec cytarabine à faible dose/cytarabine à faible dose seule) basé sur le modèle de Cox à risques proportionnels stratifié par strate de pronostic.

^b. Valeur de p unilatérale d'un test du log-rank stratifié basé sur le risque cytogénétique.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale pour les patients atteints de LAM



Abréviations : IC = intervalle de confiance ; CFD = cytarabine à faible dose ; SG = survie globale.

L'amélioration de la SG a été retrouvée dans les différents sous-groupes prédéfinis en fonction du risque cytogénétique.

En fonction de la réponse rapportée par l'investigateur, un taux de réponse complète (RC) (défini comme une numération absolue des neutrophiles $\geq 1\,000/\mu\text{l}$, une numération plaquettaire $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, un taux de blastes médullaires $< 5\%$, indépendamment de la transfusion, et aucune maladie extra-médullaire) numériquement plus élevé a été obtenu chez les patients atteints de LAM dans le groupe Daurismo avec la cytarabine à faible dose (17,9 % [IC à 95 % : 9,4 % ; 26,5 %]) en comparaison avec la cytarabine à faible dose seule (2,6 % [IC à 95 % : 0,0 % ; 7,7 %]).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Daurismo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la LAM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose unique de 100 mg de glasdégib, la concentration plasmatique maximale est rapidement atteinte avec un T_{max} médian de 2 heures. Après administration répétée de 100 mg une fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre, le T_{max} médian de glasdégib était compris entre 1,3 heure à 1,8 heure.

Effet de l'alimentation

Après administration orale de comprimés de glasdégib, la biodisponibilité absolue moyenne est de 77,1 % par rapport à l'administration intraveineuse. L'administration de glasdégib avec un repas riche en graisses et en calories a entraîné une exposition inférieure (ASC_{inf}) de 16 % par rapport au jeûne nocturne. L'impact de la nourriture sur la pharmacocinétique du glasdégib n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Le glasdégib peut être administré avec ou sans nourriture.

Après l'administration de 100 mg de glasdégib une fois par jour, la moyenne (coefficient de variation, CV %) de la C_{\max} du glasdégib était de 1 252 ng/ml (44 %) et l' ASC_{tau} était de 17 210 ng•h/ml (54 %) chez les patients atteints d'un cancer.

Distribution

In vitro le glasdégib est lié à 91 % aux protéines plasmatiques humaines. La moyenne (CV %) du volume de distribution apparent (V_z/F) était de 188 (20) L après une dose unique de 100 mg de glasdégib chez des patients atteints d'hémopathies malignes.

Biotransformation

Les principales voies métaboliques du glasdégib comprenaient la N-déméthylation, la glucuronidation, l'oxydation et la déshydrogénation.

Dans le plasma, les métabolites N-déméthylé et N-glucuronide du glasdégib représentaient respectivement 7,9 % et 7,2 % de la radioactivité circulante. Les autres métabolites présents dans le plasma représentaient individuellement < 5 % de la radioactivité circulante.

Études d'interaction in vitro

Inhibition et induction du CYP in vitro

Des études *in vitro* ont indiqué que le glasdégib n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ni du CYP3A4/5 aux concentrations cliniquement pertinentes. Des études *in vitro* ont indiqué que le glasdégib n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Études in vitro de l'inhibition de l'UGT

Des études *in vitro* ont indiqué que le glasdégib n'est pas un inhibiteur de l'uridine-diphosphate glucuronosyltransférase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 et UGT2B15 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le glasdégib pourrait inhiber l'UGT1A1, et potentiellement l'UGT1A9, mais des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes ne sont pas attendues.

Études in vitro de l'inhibition des transporteurs d'anions et de cations organiques

Des études *in vitro* ont indiqué que le glasdégib n'est pas un inhibiteur du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, du transporteur d'anions organiques (OAT)1, OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT)2, aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

La demi-vie plasmatique moyenne (\pm ET) de glasdégib était de $17,4 \pm 3,7$ heures après une dose unique de 100 mg de glasdégib chez les patients. La moyenne géométrique de la clairance orale après administration répétée était de 6,45 l/h. Après l'administration orale d'une dose de 100 mg de glasdégib radiomarquée à des sujets sains, 48,9 % et 41,7 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans les urines et les fèces, respectivement. Le bilan massique moyen global dans les excréments de la radioactivité administrée était de 90,6 %. Le glasdégib inchangé était le principal composant dans le plasma humain, représentant 69,4 % du total des substances liées au médicament. Le glasdégib inchangé retrouvé dans les urines et les fèces représentait 17,2 % et 19,5 % de la dose, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique au glasdégib à l'état d'équilibre (C_{\max} et ASC_{tau}) a augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de dose compris entre 5 mg et 600 mg une fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les données provenant d'un essai pharmacocinétique spécifique ont démontré que les expositions plasmatiques pour le glasdégib total (ASC_{inf} et C_{max}) étaient similaires entre les sujets présentant une fonction hépatique normale et les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), tandis que les valeurs moyennes géométriques de l' ASC_{inf} et de la C_{max} étaient inférieures de 24 % et 42 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), en comparaison avec le groupe à fonction hépatique normale. L'exposition à la fraction non liée du glasdégib (ASC_{inf} non liée) est augmentée de 18 % et 16 % chez les sujets présentant une insuffisance modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Le pic d'exposition à la fraction non liée du glasdégib (C_{max} non liée) a augmenté de 1 % pour une insuffisance hépatique modérée, et a diminué de 11 % pour une insuffisance hépatique sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Insuffisance rénale

Les données provenant d'un essai pharmacocinétique spécifique avec des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale indiquent que l'exposition totale au glasdégib (ASC_{inf}) a augmenté de 105 %, et de 102 % avec une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ ml/min} \leq DFG_e < 60 \text{ ml/min}$), et sévère ($DFG_e < 30 \text{ ml/min}$), respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ($DFG_e \geq 90 \text{ ml/min}$). Le pic d'exposition au glasdégib (C_{max}) a augmenté de 37 %, et de 20 % pour les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Personnes âgées

Chez les patients traités par Daurismo et la cytarabine à faible dose ($n = 88$; Étude 1), 97,7 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 60,2 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'Étude 1 n'a pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de moins de 65 ans pour établir des différences par rapport aux effets indésirables rapportés chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Âge, origine ethnique, sexe et poids corporel

Il existe des données limitées chez les patients de moins de 65 ans. Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients adultes ($n = 269$) indiquent qu'il n'existe aucun effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids corporel sur la pharmacocinétique du glasdégib.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats observés sur les principaux organes cibles après l'administration orale répétée de glasdégib chez le rat et le chien pendant une durée allant jusqu'à 26 et 39 semaines, respectivement, ont concerné les reins (dégénérescence/nécrose) chez le rat et le chien, le foie (nécrose/inflammation) chez le chien uniquement, et les testicules (dégénérescence), les incisives en croissance (nécrose/fracture), les os en développement (fermeture partielle ou complète de l'épiphyse) et les nerfs périphériques (dégénérescence axonale) chez le rat uniquement. Des observations cliniques supplémentaires d'alopécie, de perte de poids et de tremblements /contractions musculaires, effets de classe connus des inhibiteurs SMO, ont été faites dans les deux espèces. Ces toxicités systémiques étaient généralement dose-dépendantes et observées à des expositions allant d'environ $< 0,03$ à 8 fois l'exposition cliniquement pertinente, sur la base d'une comparaison non clinique à clinique de l' ASC non liée observée à la dose clinique recommandée de 100 mg une fois par jour.

La réversibilité complète des toxicités au niveau des reins (dégénérescence/nécrose), des nerfs périphériques (dégénérescence axonale), des tubules séminifères (dégénérescence testiculaire) et des observations cliniques de tremblements /contractions musculaires a été démontrée à la suite d'un temps de récupération allant jusqu'à 16 semaines, tandis qu'une récupération partielle a été démontrée au niveau du foie (nécrose/inflammation). L'alopécie, les effets sur les os et les dents, et

l'hypospermatogenèse testiculaire n'ont pas montré de récupération. De plus, un allongement de QTc a été identifié chez des chiens par télémétrie à des expositions à la C_{max} non liée d'environ 4 fois supérieure à la C_{max} non liée observée à la dose clinique recommandée de 100 mg une fois par jour.

Le glasdégib n'était pas mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames) et n'était pas clastogène dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains. Le glasdégib n'était ni clastogène ni aneugène dans le test du micronoyau chez le rat.

Aucune étude de cancérogénèse n'a été menée avec le glasdégib.

Dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat, les résultats observés au niveau des organes reproducteurs mâles ont inclus des modifications testiculaires indésirables avec le glasdégib à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, et qui ont consisté en une hypospermatogenèse minimale à sévère caractérisée par une perte partielle à complète de spermatogonies, des spermatocytes et des spermatides et une dégénérescence testiculaire. L'hypospermatogenèse ne s'est pas résolue alors que la dégénérescence testiculaire s'est résolue. La dose à laquelle des effets testiculaires indésirables ont été observés chez les rats mâles a été identifiée comme étant de 50 mg/kg/jour avec des expositions systémiques correspondantes qui étaient environ 8 fois celles associées à l'exposition humaine observée à la dose de 100 mg une fois par jour (sur la base de l'ASC non liée dans les espèces respectives). La marge de sécurité pour la NOAEL (10 mg/kg/jour) est de 0,6. Elle est donc inférieure à celle qui est cliniquement pertinente.

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez le rat et le lapin, le glasdégib était gravement toxique pour le conceptus, comme en témoignent la résorption complète et/ou l'avortement des fœtus, et les effets tératogènes à des doses plus faibles. Les effets tératogènes ont inclus : malformations crânio-faciales, malformations des membres, des pattes/orteils, du tronc et de la queue, dilatation du cerveau, yeux mal positionnés/malformés, tête déformée, langue trop petite, palais, dents et viscères absents, hernie diaphragmatique, œdème, tronc artériel persistant, malformations cardiaques, absence de poumon, absence de trachée, anomalies des côtes et des vertèbres, et structures malformées ou absentes dans le squelette appendiculaire (notamment les os longs). De graves malformations du développement ont été observées à des expositions systémiques maternelles inférieures à l'exposition humaine pertinente à la dose recommandée de 100 mg une fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Carboxyméthylamidon sodique
Cellulose microcristalline (E460(i))
Hydrogénophosphate de calcium (anhydre) (E341ii)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Triacétine (E1518)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172) (comprimés de 100 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC (polychlorure de vinyle) scellée par une feuille d'aluminium contenant 10 comprimés pelliculés, ou flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture en polypropylène contenant 30 ou 60 comprimés pelliculés.

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés

Une boîte contient 60 comprimés pelliculés dans 6 plaquettes.

Une boîte contient 60 comprimés pelliculés dans un flacon en PEHD.

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

Une boîte contient 30 comprimés pelliculés dans 3 plaquettes.

Une boîte contient 30 comprimés pelliculés dans un flacon en PEHD.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Daurismo est commercialisé, tous les patients de sexe masculin reçoivent, par l'intermédiaire de leur médecin traitant, la carte d'alerte patient. La carte d'alerte patient doit contenir les éléments clés suivants :

- Le glasdégib peut être présent dans le sperme avec un risque potentiel de toxicité pour la reproduction et le développement
- Une contraception efficace (préservatif avec spermicide, si disponible) doit être utilisée, même après une vasectomie et pendant au moins 30 jours après la dernière dose en raison du risque potentiel d'exposition des partenaires féminines des patients de sexe masculin au glasdégib par le sperme

- L'importance d'informer un professionnel de santé dès qu'une grossesse est suspectée, que ce soit pour une patiente ou la partenaire d'un patient de sexe masculin
- Un rappel de ne pas donner de sperme pendant la prise de Daurismo et pendant 30 jours après la dernière dose
- La recommandation de demander conseil sur la préservation efficace de la fertilité chez les hommes avant de débiter un traitement avec le glasdégib.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE — COMPRIMÉS DE 25 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés
glasdégib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 25 mg de glasdégib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour d'autres informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1451/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTES DU FLACON — COMPRIMÉS DE 25 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés
glasdégib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 25 mg de glasdégib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour d'autres informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

| |
|--|
| 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|--|

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

| |
|---|
| 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|---|

EU/1/20/1451/001

| |
|--------------------------|
| 13. NUMÉRO DU LOT |
|--------------------------|

Lot

| |
|--|
| 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE |
|--|

| |
|--------------------------------------|
| 15. INDICATIONS D'UTILISATION |
|--------------------------------------|

| |
|------------------------------------|
| 16. INFORMATIONS EN BRAILLE |
|------------------------------------|

Daurismo 25 mg

| |
|--|
| 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D |
|--|

| |
|--|
| 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS |
|--|

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES — COMPRIMÉS DE 25 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daurismo 25 mg, comprimés
glasdégib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE — COMPRIMÉS DE 100 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés
glasdégib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 100 mg de glasdégib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour d'autres informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1451/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON — COMPRIMÉS DE 100 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés
glasdégib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 100 mg de glasdégib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour d'autres informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

| |
|--|
| 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|--|

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

| |
|---|
| 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|---|

EU/1/20/1451/003

| |
|--------------------------|
| 13. NUMÉRO DU LOT |
|--------------------------|

Lot

| |
|--|
| 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE |
|--|

| |
|--------------------------------------|
| 15. INDICATIONS D'UTILISATION |
|--------------------------------------|

| |
|------------------------------------|
| 16. INFORMATIONS EN BRAILLE |
|------------------------------------|

Daurismo 100 mg

| |
|--|
| 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D |
|--|

| |
|--|
| 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS |
|--|

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES — COMPRIMÉS DE 100 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daurismo 100 mg, comprimés
glasdegib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés **Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés** glasdégib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Daurismo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daurismo ?
3. Comment prendre Daurismo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Daurismo ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Daurismo et dans quels cas est-il utilisé

Daurismo est un médicament anticancéreux contenant la substance active glasdégib.

Daurismo est utilisé avec un autre médicament anticancéreux, la cytarabine, pour traiter les adultes chez qui on vient de diagnostiquer un cancer du sang appelé leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Comment agit Daurismo ?

Dans la LAM, les cellules cancéreuses appelées cellules souches produisent constamment de nouvelles cellules cancéreuses leucémiques. Daurismo agit en bloquant un processus clé dans ces cellules souches, appelé voie Hedgehog (Hh). Cela permet de réduire leur capacité à fabriquer de nouvelles cellules cancéreuses. En bloquant la voie Hh, Daurismo peut également rendre les cellules cancéreuses plus sensibles à un médicament anticancéreux, la cytarabine, utilisé pour traiter la LAM. L'association de Daurismo avec le médicament cytarabine pourrait augmenter la durée de vie potentielle des patients en diminuant la croissance du cancer et en augmentant éventuellement la mort des cellules cancéreuses.

Si vous avez des questions sur la façon dont agit Daurismo ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, parlez-en avec votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daurismo

Ne prenez jamais Daurismo

- si vous êtes allergique au glasdégib ou à l'un des autres composants contenus dans ce

médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Daurismo

- si vous ou votre partenaire êtes susceptible d'être enceinte (voir rubrique Grossesse, allaitement et fertilité) ;
- si vous avez déjà eu un allongement de l'intervalle QT (une modification de l'activité électrique du cœur pouvant provoquer de graves irrégularités du rythme cardiaque) ou si vous savez que vous présentez un risque de développer un tel allongement de l'intervalle QT ;
- si vous prenez d'autres médicaments dont on vous a dit qu'ils pouvaient allonger l'intervalle QT ;
- si les analyses de sang montrent que vous avez des taux d'électrolytes anormaux (par ex. calcium, magnésium, potassium) ;
- si vous avez des problèmes rénaux ;
- si vous avez des antécédents de crampes ou de faiblesses musculaires.

Informez votre médecin immédiatement pendant que vous prenez ce médicament

- si vous ressentez des douleurs musculaires ou si vous avez des crampes ou des faiblesses musculaires inexpliquées pendant le traitement par Daurismo. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre dose ou d'arrêter votre traitement, temporairement ou définitivement.

Enfants et adolescents

Daurismo ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Daurismo

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes. En effet, Daurismo peut affecter la façon dont agissent certains autres médicaments. Certains autres médicaments peuvent affecter la façon dont agit Daurismo.

En particulier les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Daurismo :

- bocéprévir – un médicament utilisé pour traiter l'hépatite C ;
- cobicistat, ritonavir, télaprévir – des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ;
- itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole – des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques ;
- troléandomycine – un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes ;
- conivaptan – un médicament utilisé pour réguler le déséquilibre entre l'eau et le sel ;
- amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, sotalol, quinidine – médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques ;
- dropéridol, halopéridol, pimozide – médicaments utilisés pour traiter les maladies psychotiques ;
- moxifloxacine – un médicament utilisé pour traiter un certain type d'infections bactériennes ;
- méthadone – un médicament utilisé pour traiter la douleur et pour le traitement de la dépendance aux opiacés.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Daurismo :

- carbamazépine, phénytoïne, antiépileptiques – des médicaments utilisés pour traiter les convulsions ou les crises convulsives ;
- rifampicine – un médicament utilisé pour traiter la tuberculose (TB) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété ;
- enzalutamide – un médicament utilisé pour traiter le cancer de la prostate ;
- mitotane – un médicament utilisé pour traiter le cancer des glandes surrénales ;
- bosentan – un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ;
- éfavirenz, étravirine – des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ;
- modafinil – un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil ;

- nafcilline – un médicament utilisé pour traiter certains types d'infections bactériennes.

Daurismo avec des aliments et boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse ou ne mangez pas de pamplemousse pendant votre traitement par Daurismo, car cela pourrait modifier la quantité de Daurismo dans votre organisme.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Vous ne devez pas débiter une grossesse pendant la prise de Daurismo et vous ne devez pas le prendre si vous êtes enceinte. Daurismo peut provoquer de graves malformations congénitales chez les bébés ou entraîner la mort d'un bébé à naître.

Votre médecin vous donnera plus d'informations concernant les effets de Daurismo sur le bébé à naître et vous fera passer un test de grossesse avant que vous ne commenciez à prendre le médicament.

Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse ou suspectez une grossesse pendant le traitement et pendant les 30 jours suivant votre dernière dose de Daurismo, vous devez en parler immédiatement à votre médecin. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Contraception chez les femmes et les hommes

Femmes

Vous devez toujours utiliser une méthode de contrôle des naissances efficace (contraception) pendant la prise de Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose de Daurismo. Parlez avec votre médecin des méthodes de contrôle des naissances adaptées pour vous et votre partenaire.

Hommes

Les hommes doivent toujours utiliser une contraception efficace, notamment des préservatifs (avec un spermicide, si disponible), même si vous avez subi une vasectomie, pendant la prise de Daurismo et pendant au moins 30 jours après la dernière dose de Daurismo.

Vous ne devez donner de sperme à aucun moment pendant la prise de Daurismo et pendant au moins les 30 jours suivant votre dernière dose.

Allaitement

N'allaitiez pas pendant la prise de Daurismo ou pendant la semaine qui suit la dernière dose de Daurismo. On ne sait pas si Daurismo passe dans votre lait maternel et a des effets néfastes sur votre bébé.

Fertilité

Daurismo peut affecter la fertilité masculine et féminine. Discutez avec votre médecin de la préservation de la fertilité avant de prendre Daurismo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez fatigué(e), ou si vous avez des crampes musculaires, des douleurs ou des nausées (mal au cœur) pendant votre traitement par Daurismo, soyez particulièrement prudent(e) lorsque vous conduisez des véhicules et utilisez des machines.

Daurismo contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Daurismo contient du lactose

Ce médicament contient du lactose (présent dans le lait ou les produits laitiers).

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre

ce médicament.

3. Comment prendre Daurismo

Prenez Daurismo une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 100 mg pris par la bouche une fois par jour avec ou sans nourriture.

Si vous ressentez certains effets indésirables pendant la prise de Daurismo (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »), votre médecin pourra réduire votre dose ou arrêter le traitement, soit temporairement, soit définitivement.

Si vous vomissez après avoir pris Daurismo

Si vous vomissez après avoir pris une dose de Daurismo, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez simplement votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous avez pris plus de Daurismo que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement trop de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents.

Si vous oubliez de prendre Daurismo

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en rendez compte, sauf si plus de 10 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise de la dose prévue, auquel cas vous devez sauter la dose oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Daurismo

N'arrêtez pas de prendre Daurismo, sauf si votre médecin vous le demande.

Il est important de prendre Daurismo tous les jours, tant que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne pouvez pas prendre le médicament tel que prescrit par votre médecin ou si vous estimez que vous n'en avez plus besoin, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Daurismo peut provoquer de graves malformations congénitales. Il peut également entraîner le décès d'un bébé avant sa naissance ou peu après sa naissance. Vous ne devez pas être enceinte pendant que vous prenez ce médicament (voir rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daurismo ? »).

Les autres effets indésirables de Daurismo, en association avec la cytarabine, sont les suivants :

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- faible taux d'hémoglobine ;
- saignement ;
- fièvre;

- nausées ;
- perte d'appétit ;
- douleurs musculaires ;
- sensation de fatigue ;
- diarrhée ;
- diminution du nombre de plaquettes dans le sang ;
- pneumonie ;
- changements au niveau du goût ;
- gonflement des bras et des jambes ;
- constipation ;
- douleurs abdominales (maux de ventre) ;
- éruption cutanée ;
- essoufflement ;
- vomissements ;
- perte de poids ;
- diminution du nombre de globules blancs ;
- diminution du nombre d'un type de globules blancs (neutrophiles) ;
- douleurs articulaires ;
- perte de cheveux.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- modifications de l'activité électrique du cœur ;
- palpitations cardiaques ;
- infection du sang ;
- sensation de brûlure en urinant et besoin fréquent et urgent d'uriner (peuvent être les symptômes d'une infection des voies urinaires) ;
- irritation de la bouche.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. Comment conserver Daurismo

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la feuille de la plaquette ou le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou s'il a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Daurismo

- La substance active est le glasdégib.

Daurismo 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 25 mg de glasdégib.

Daurismo 100 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient du maléate de glasdégib, équivalent à 100 mg de glasdégib.

- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre et stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 « Daurismo contient du sodium ».
Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, triacétine, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge (comprimés de 100 mg uniquement). Voir rubrique 2 « Daurismo contient du lactose ».

Comment se présente Daurismo et contenu de l'emballage extérieur

Daurismo 25 mg, comprimés pelliculés

- Comprimés pelliculés jaunes, ronds, portant la mention « Pfizer » gravée sur une face et la mention « GLS 25 » gravée sur l'autre face.
- Disponibles en plaquettes de 10 comprimés. Chaque boîte contient 60 comprimés, soit dans 6 plaquettes, soit dans un flacon en plastique.

Daurismo 100 mg, comprimés pelliculés

- Comprimés pelliculés orange pâle, ronds, portant la mention « Pfizer » gravée sur une face et la mention « GLS 100 » gravée sur l'autre face.
- Disponibles en plaquettes de 10 comprimés. Chaque boîte contient 30 comprimés, soit dans 3 plaquettes, soit dans un flacon en plastique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.