

Note d'information au prescripteur

1. Nom du médicament

Vorasidenib Servier 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (soit 12,5 mg d'acide hémicitrique de vorasidenib, hémihydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 0,63 mg de lactose monohydraté.

Vorasidenib Servier 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (soit 50,1 mg d'acide hémicitrique de vorasidenib, hémihydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 2,52 mg de lactose monohydraté.

2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

La présence d'une mutation *IDH1* R132 ou *IDH2* R172 doit être confirmée à l'aide d'un test diagnostique approprié avant l'instauration du traitement par vorasidenib.

Posologie

La dose recommandée de vorasidenib chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :

- 40 mg par voie orale en une seule fois par jour pour les patients ayant un poids corporel de 40 kg et plus,
- 20 mg par voie orale en une seule fois par jour pour les patients ayant un poids corporel de moins de 40 kg

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Oubli ou retard de la prise du traitement

Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, elle devra être prise dès que possible dans les 6 heures suivant la dose oubliée. La dose suivante devra être prise à l'heure prévue.

Si une dose a été oubliée depuis plus de 6 heures, elle devra être sautée et la dose suivante devra être prise à l'heure prévue.

Si une dose est vomie, aucun comprimé ne devra être pris en remplacement. Les comprimés devront être pris comme d'habitude le jour suivant.

Précautions à prendre avant l'administration et la surveillance

L'hémogramme complet et la biochimie sanguine, y compris les tests de la fonction hépatique (TFH), doivent être évalués avant l'instauration du traitement, au moins une fois toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement ou si cliniquement indiqué. Une surveillance plus fréquente et continue pourrait être nécessaire chez certains patients (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Modification de la dose en cas d'effets indésirables

Une interruption ou une réduction de la dose pourra être nécessaire en fonction de la sécurité et de la tolérance de chaque patient. Les niveaux de réduction de la dose recommandés sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Niveaux de réduction de la dose recommandés

Niveau de dose	Dose et schéma	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	40 mg une fois par jour	Un comprimé de 40 mg / une fois par jour
Première réduction de la dose	20 mg une fois par jour	Deux comprimés de 10 mg / une fois par jour
Seconde réduction de la dose	10 mg une fois par jour	Un comprimé de 10 mg / une fois par jour

Les modifications de la dose en cas d'hépatotoxicité sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Modifications de la dose recommandées en cas d'hépatotoxicité		
Sévérité ^a	Mesure recommandée	
Augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 3 x LSN (grade 1) sans augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	Envisager une surveillance hebdomadaire des TFH jusqu'à résolution.	
Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 20 x LSN (grade 2 ou 3) sans augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	Interrompre Vorasidenib Servier et surveiller les résultats des TFH deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade 1 ou au niveau initial. Reprendre Vorasidenib Servier comme suit :	
	Première occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN (grade 2)	Reprendre à la dose de 40 mg
	Deuxième occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN (grade 2)	Reprendre à la dose de 20 mg ^c
	Troisième occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN (grade 2)	Reprendre à la dose de 10 mg ^c
Première occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 20 x LSN (grade 3)	Reprendre à la dose de 20 mg ^c	
Première occurrence : Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN (grade 4), ou Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 20 x LSN (grade 2 ou 3) avec augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN en l'absence d'autre explication claire ^b	Arrêter définitivement Vorasidenib Servier et surveiller les résultats des TFH deux fois par semaine jusqu'au retour à un grade 1 ou au niveau initial.	
Deuxième occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN indépendamment de la cause		
Quatrième occurrence : Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN (grade 2) indépendamment de la cause		

Abréviations : ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; TFH = Test de la fonction hépatique ; LSN = Limite supérieure de la normale

^a Les effets indésirables sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer (CTCAE du NCI). Grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère et grade 4 = mise en jeu du pronostic vital.

^b Si une autre étiologie est identifiée, envisager de reprendre Vorasidenib Servier à la dose de 20 mg après le retour à un grade 1 ou au niveau initial.

^c Une nouvelle augmentation de la dose pourra être envisagée après 3 mois si aucune élévation des TFH n'est observée. Prendre en charge toute nouvelle augmentation des TFH après une réduction de la dose par une nouvelle réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Population particulières

Patients âgés : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale : Vorasidenib Servier doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une $CL_{cr} \leq 40$ ml/min ou nécessitant une dialyse (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique : Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante ne pourront être traités par vorasidenib qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et devront faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de vorasidenib chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure. Les patients ne doivent pas manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise du vorasidenib. Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau et ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés afin de garantir l'administration de la dose complète.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas avaler le dessicant de gel de silice présent dans le flacon.

3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients *

4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité

Dans l'essai clinique INDIGO (étude AG881-C-004), 18,6 % (31/167) des patients traités avec Vorasidenib Servier ont présenté des élévations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et 8,4 % (14/167) ont présenté des élévations des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 3 fois la LSN. Parmi ces patients, 1,2 % (2/167) ont présenté des élévations concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et de bilirubine totale > 2 fois la LSN (voir rubrique 7 Effets indésirables). Les augmentations des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine étaient transitoires et se sont améliorées ou ont été normalisées après une modification de la dose ou l'arrêt définitif du traitement. Une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique ont été observées chez un patient traité par vorasidenib et une hépatite auto-immune a été observée chez un patient traité par vorasidenib.

Les tests de la fonction hépatique, incluant les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale, doivent être surveillés avant le début du traitement avec Vorasidenib Servier, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, puis tous les mois ou si cliniquement indiqué. Envisager une surveillance

hebdomadaire en cas d'élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 3 fois la LSN. Interrompre provisoirement, réduire la dose ou arrêter définitivement Vorasidenib Servier en fonction de la sévérité des anomalies des tests de la fonction hépatique (voir rubrique 2 Posologie et mode d'administration).

Femmes en âge de procréer / contraception

Vorasidenib Servier pourrait avoir des effets néfastes sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement avec Vorasidenib Servier. Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec Vorasidenib Servier et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Vorasidenib Servier pourrait diminuer les concentrations de contraceptifs hormonaux et, par conséquent, l'utilisation concomitante d'une méthode de contraception de type barrière est recommandée pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 6 Fertilité, grossesse et allaitement).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante (classe C de Child-Pugh) ne pourront être traités par vorasidenib qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et devront faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique et la sécurité du vorasidenib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ($CL_{cr} \leq 40$ ml/min) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Vorasidenib Servier devra être administré avec précaution chez ces patients.

Lactose

Vorasidenib Servier contient du 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.

5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effet des autres médicaments sur le vorasidenib

Inhibiteurs puissants du CYP1A2

L'administration concomitante du vorasidenib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (fluvoxamine et ciprofloxacine) est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique de vorasidenib. La prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 devra être évitée et des traitements alternatifs qui ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP1A2 devront être envisagés pendant le traitement avec Vorasidenib Servier.

Inducteurs modérés du CYP1A2

L'administration concomitante du vorasidenib et d'inducteurs modérés du CYP1A2 (phénytoïne et rifampicine) est susceptible de diminuer la concentration plasmatique de vorasidenib. Envisager des traitements alternatifs qui ne soient pas des inducteurs modérés du CYP1A2 pendant le traitement avec Vorasidenib Servier.

Effet du vorasidenib sur d'autres médicaments

Substrats du cytochrome P450 (CYP) ayant une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante du vorasidenib avec des substrats du CYP2C19 ou du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (incluant, mais sans s'y limiter, l'alfentanil, la carbamazépine, la ciclosporine, l'évérolimus, le fentanyl, l'ifosfamide, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus, le tamoxifène) est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. La prise concomitante de substrats du CYP2C19 et du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée chez les patients prenant Vorasidenib Servier.

Substrats sensibles des enzymes CYP n'ayant pas une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante du vorasidenib avec des substrats sensibles du CYP3A4 n'ayant pas une marge thérapeutique étroite (incluant, mais sans s'y limiter, la buspirone, le darunavir, l'ibrutinib, le midazolam, le saquinavir, le tipranavir, le triazolam) est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Envisager des traitements alternatifs qui ne sont pas des substrats sensibles du CYP3A4 pendant le traitement avec Vorasidenib Servier.

Contraceptifs hormonaux

Le vorasidenib est susceptible de diminuer les concentrations de contraceptifs hormonaux et, par conséquent, l'utilisation concomitante d'une méthode de contraception de type barrière est recommandée pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement avec Vorasidenib Servier (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec Vorasidenib Servier et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. L'effet du vorasidenib sur le métabolisme et l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique n'ayant pas été étudié, des méthodes de type barrière doivent être appliquées en tant que seconde méthode de contraception pour éviter une grossesse (voir rubrique 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du vorasidenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement embryono-foetal. Il n'est pas établi si Vorasidenib Servier peut avoir des effets néfastes sur le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte.

Vorasidenib Servier n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer ou les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'est pas établi si le vorasidenib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Vorasidenib Servier et jusqu'à au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée concernant l'effet du vorasidenib sur la fertilité chez l'Homme. Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet du vorasidenib sur la fertilité. Des effets sur les organes reproducteurs ont été observés dans le cadre d'études de toxicité en administration répétée. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.

7. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, incluant des anomalies biologiques, ont été une augmentation des taux d'ALAT (59,3 %), d'ASAT (45,5 %), de gamma-glutamyl-transférase (GGT) (37,7 %) et des diarrhées (24,6 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été une augmentation des taux d'ALAT (9,6 %), d'ASAT (4,8 %) et de GGT (3,0 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 1 patient sur les 167 (0,6 %) ayant reçu Vorasidenib Servier. L'effet indésirable grave le plus fréquent a été une augmentation des taux d'ALAT (0,6 %).

Un arrêt définitif de Vorasidenib Servier a été rapporté chez 5 des 167 patients (3,0 %). L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement a été une augmentation du taux d'ALAT (3,0 %).

Des interruptions de dose en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 31 des 167 patients (18,6 %) traités avec Vorasidenib Servier. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption de la dose ont été une augmentation du taux d'ALAT (14,4 %) et d'ASAT (6,0 %).

Des réductions de la dose de Vorasidenib Servier en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 16 des 167 patients (9,6 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant nécessité une réduction de la dose a été une augmentation du taux d'ALAT (7,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par Vorasidenib Servier dans le cadre de l'étude INDIGO (étude AG881-C-004) sont listés ci-dessous dans le tableau 3, par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent (entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare (entre $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Vorasidenib Servier dans le cadre de l'étude INDIGO (étude AG881-C-004) (N = 167)

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée ^a
Investigations	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée ^b
		Aspartate aminotransférase augmentée ^b
		Gamma-glutamyltransférase augmentée ^b
		Numération plaquettaire diminuée ^b
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie
		Appétit diminué
		Hypophosphatémie ^c

^a Ce terme regroupe les diarrhées, les selles molles et les selles fréquentes.

^b Une anomalie biologique est définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une anomalie d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale, ou si la valeur initiale n'est pas connue.

^c Ce terme regroupe une hypophosphatémie et un phosphore sanguin diminué.

8. Surdosage

En cas de surdosage, une toxicité est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables associés au vorasidenib (voir rubrique 7 Effets indésirables). Les patients devront être étroitement surveillés et recevoir des soins de support appropriés (voir rubriques 2 Posologie et mode d'administration et 4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage du vorasidenib.

* Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Cellulose microcristalline silicifiée (contient de la cellulose microcristalline et de la silice colloïdale anhydre)

Stéarate de magnésium

Laurylsulfate de sodium (E487)

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Lactose monohydraté

Macrogol

Encre d'impression

Oxyde de fer noir

Propylène glycol (E1520)

Hypromellose