

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrVOYDEYA™

Comprimés de danicopan

Comprimés à 50 mg et 100 mg, Voie orale

Inhibiteurs du complément

Alexion Pharma GmbH
Neuhofstrasse 34
Baar, Suisse
6340

Date d'approbation initiale :
19 juillet 2024

Importé par :
Alexion Pharma Canada Corp.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

Numéro de contrôle de la présentation : 274338

TABLEAU DES MATIÈRES

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

TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13

9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Essais cliniques par indication	19
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Voydeya (comprimés de danicopan) est indiqué :

- à titre de traitement d'appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab chez les adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), qui présentent une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une hémolyse extravasculaire (HEV).

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 0 à < 18 ans) : Étant donné qu'il ne dispose pas de données concernant les enfants, Santé Canada n'autorise aucune indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Voydeya a été étudié chez des patients âgés jusqu'à 82 ans. Aucune différence apparente sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients de moins de 65 ans et les patients d'au moins 65 ans; les analyses étaient toutefois limitées en raison du faible nombre de patients âgés d'au moins 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

Voydeya est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- présentant une infection grave non résolue causée par une bactérie encapsulée, y compris *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Hæmophilus influenzae* de type B.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

En raison de son mode d'action, Voydeya pourrait prédisposer les personnes recevant ce médicament à des infections graves causées par des bactéries encapsulées, telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Hæmophilus influenzae* de type B (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves causées par des bactéries encapsulées).

- Conformez-vous aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination contre les bactéries encapsulées, en particulier *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, chez les patients présentant des déficits en complément.
- Les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées, en particulier *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement par Voydeya, à moins que les risques associés au report de traitement l'emportent sur les risques de contracter une infection grave.

- Les patients chez qui l'on instaure un traitement par Voydeya moins de 2 semaines après leur vaccination doivent demeurer sous antibiothérapie prophylactique appropriée jusqu'à 2 semaines suivant la vaccination.
- La vaccination réduit le risque d'infections graves, mais ne l'élimine pas. Surveillez les signes avant-coureurs d'une infection grave chez les patients et traitez-les immédiatement en cas d'infection présumée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Vaccinez les patients conformément aux lignes directrices actuelles du CCNI, afin de réduire le risque d'infection grave (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves causées par des bactéries encapsulées).
- Administrez un traitement antibactérien prophylactique de 2 semaines aux patients lorsque Voydeya doit être instauré immédiatement et que les vaccins sont administrés moins de 2 semaines avant le début du traitement par Voydeya.
- Voydeya ne doit pas être administré en monothérapie. Il faut le prescrire à titre de traitement d'appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée :

La dose initiale recommandée de Voydeya est de 150 mg trois fois par jour administrée par voie orale à intervalles d'environ 8 heures (\pm 2 heures).

On peut faire passer la dose de Voydeya à 200 mg trois fois par jour lorsque le taux d'hémoglobine du patient n'a pas augmenté d'au moins 2 g/dL après un traitement de 4 semaines ou que le patient a eu besoin d'une transfusion au cours des 4 dernières semaines, ou encore pour obtenir une réponse appropriée du taux d'hémoglobine, en fonction du jugement clinique.

Insuffisance hépatique :

Aucune modification posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, Voydeya n'est pas recommandé dans cette population de patients (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Il n'est pas recommandé de faire passer la dose à 200 mg trois fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. L'on ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'utilisation de Voydeya chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale qui ont besoin d'hémodialyse (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Interruption du traitement : (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements généraux, Interruption du traitement par Voydeya)

S'il est nécessaire d'interrompre le traitement par Voydeya, il faut réduire progressivement la dose sur une période de 6 jours jusqu'à l'arrêt complet du médicament, de la manière suivante :

- Schéma à 150 mg : 100 mg 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 50 mg 3 fois par jour pendant 3 jours
- Schéma à 200 mg : 100 mg 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 100 mg 2 fois par jour pendant 3 jours

4.4 Administration

Voydeya peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, avisez les patients de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, à moins qu'il ne reste moins de 3 heures avant le moment de la prise de la dose suivante, auquel cas les patients doivent sauter la dose oubliée et prendre le médicament à l'heure de la prochaine dose prévue. Avisez les patients de ne jamais prendre 2 ou plus de 2 doses de Voydeya en même temps.

5 SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg et des doses multiples allant jusqu'à 800 mg deux fois par jour ont été administrées à des sujets en bonne santé. On a observé des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT) après l'arrêt du traitement sans diminution progressive de la dose chez 2 sujets ayant reçu les doses de 500 mg et de 800 mg deux fois par jour. Tous les résultats anormaux au chapitre du taux d'ALT étaient passagers et sont disparus spontanément; par ailleurs, l'on n'a observé aucun signe d'anomalie de la fonction hépatique.

En cas de surdosage, il est possible qu'on observe des élévations du taux d'enzymes hépatiques. On recommande de prendre des mesures générales de soutien. On ignore s'il est possible d'éliminer Voydeya par dialyse.

Pour prendre en charge une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé à 50 mg, 100 mg	Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de

		titane.
--	--	---------

Ce produit médicamenteux contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé.

Voydeya est offert en 2 concentrations, soit de 50 mg et de 100 mg de danicopan par comprimé.

Le Tableau 2 montre les concentrations et les emballages des comprimés de Voydeya.

Tableau 2 : Présentations des comprimés de Voydeya

Concentration des doses	Concentration des comprimés	Inscriptions sur les comprimés pelliculés	Couleur/forme des comprimés	Format
Flacons en polyéthylène haute densité avec sceau de protection à l'épreuve des enfants, qui contiennent un agent dessiccateur et sont emballés dans un carton (approvisionnement de 30 jours) :				
150 mg	50 mg	Inscription « DCN 50 » en creux sur un côté du comprimé	Comprimés pelliculés ronds, blancs ou blanc cassé	Un flacon de 90 comprimés de 50 mg Un flacon de 90 comprimés de 100 mg
	100 mg	Inscription « DCN 100 » en creux sur un côté du comprimé		
200 mg	100 mg	Inscription « DCN 100 » en creux sur un côté du comprimé	Comprimés pelliculés ronds, blancs ou blanc cassé	Deux flacons de 90 comprimés de 100 mg
Plaquettes alvéolées contenant un approvisionnement de 7 jours scellées dans une carte-portefeuille; chaque carton comprend quatre cartes-portefeuilles (approvisionnement de 28 jours) :				
150 mg	50 mg	Inscription « DCN 50 » en creux sur un côté du comprimé	Comprimés pelliculés ronds, blancs ou blanc cassé	Quatre cartes-portefeuilles de plaquettes alvéolées de 21 comprimés de 50 mg et de 21 comprimés de 100 mg par carte-portefeuille
	100 mg	Inscription « DCN 100 » en creux sur un côté du comprimé		
200 mg	100 mg	Inscription « DCN 100 » en creux sur un côté du comprimé	Comprimés pelliculés ronds, blancs ou blanc cassé	Quatre cartes-portefeuilles de 42 comprimés de 100 mg par carte-portefeuille

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Infections graves causées par des bactéries encapsulées

En raison de son mode d'action, Voydeya pourrait prédisposer les patients à des infections graves causées par des bactéries encapsulées, y compris *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Hæmophilus influenzae* de type B. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent avoir été vaccinés contre ces bactéries, en particulier *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, conformément aux lignes directrices actuelles du CCNI à l'intention des personnes présentant des déficits en complément, et ce, au moins deux semaines avant l'administration de la première dose de Voydeya. En fonction de la durée du traitement par Voydeya, les patients pourraient devoir être revaccinés conformément aux lignes directrices actuelles du CCNI.

Les patients qui commencent à recevoir un traitement par Voydeya moins de 2 semaines après avoir reçu un vaccin doivent recevoir une antibiothérapie prophylactique appropriée jusqu'à 2 semaines suivant leur vaccination. Il y a lieu de prendre en considération les directives officielles sur le recours judicieux des agents antibactériens.

Tous les patients traités par Voydeya doivent faire l'objet d'une surveillance des signes avant-coureurs d'infection et de septicémie, être évalués immédiatement en cas d'infection présumée et traités au moyen d'antibiotiques appropriés. Il faut informer les patients de ces signes et symptômes, ainsi que les inviter à consulter immédiatement un médecin s'ils les présentent. On pourrait envisager d'interrompre le traitement par Voydeya chez les patients qui suivent un traitement contre des infections graves.

Généralités

Interruption du traitement par Voydeya

Lorsque les patients atteints d'HPN cessent de recevoir le traitement par Voydeya, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes d'hémolyse, y compris l'épuisement ou une diminution soudaine du taux d'hémoglobine. Lorsque l'interruption du traitement par Voydeya se révèle nécessaire, poursuivez le traitement par le ravulizumab ou l'éculizumab, ou encore envisagez d'instaurer un traitement de rechange.

Excipients

Ce médicament contient du monohydrate de lactose. Les patients présentant les rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Endocrinien/métabolisme

Voydeya augmente le taux de cholestérol total et de cholestérol-LDL. Certains patients ont dû prendre des médicaments hypocholestérolémiants. Surveillez périodiquement les paramètres lipidiques sériques pendant le traitement par Voydeya et instaurez un traitement hypocholestérolémiant, au besoin (voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives).

Hépatique/biliaire/pancréatique

On a observé des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT) dans le cadre d'essais cliniques

portant sur Voydeya (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Au cours de la période à répartition aléatoire et contrôlée de 12 semaines de l'étude ALXN2040-PNH-301 (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), des anomalies de laboratoire liées aux élévations du taux d'ALT ont été observées chez 14,0 % des patients recevant Voydeya, comparativement à 3,4 % des patients recevant un placebo. Chez les patients traités par Voydeya, des élévations du taux d'ALT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et ≤ 5 fois la LSN sont survenues chez 8,8 %, alors que des élévations > 5 fois la LSN et ≤ 10 fois la LSN sont survenues chez 5,3 % des patients. Tous les patients étaient asymptomatiques. Certaines élévations sont survenues en présence d'une hémolyse.

Envisagez d'interrompre ou d'arrêter le traitement lorsque les élévations sont cliniquement significatives ou que les patients deviennent symptomatiques (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance des paramètres de laboratoire ou des paramètres cliniques doit se faire conformément aux lignes directrices relatives à l'HPN. De plus, l'on recommande ce qui suit pour les patients traités par Voydeya :

- Il y a lieu d'effectuer des analyses d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement par Voydeya, puis périodiquement par la suite.
- Les paramètres lipidiques sériques doivent faire l'objet d'une surveillance périodique pendant le traitement par Voydeya.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Reproduction

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Voydeya et jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement.

• Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'effet de Voydeya sur la fertilité humaine. Les études animales n'indiquent aucun effet direct éventuel sur la fertilité des hommes ou des femmes recevant une dose thérapeutique (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de Voydeya aux femmes enceintes. Dans le cadre d'études menées sur les animaux, aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction n'a été enregistré (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Voydeya pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Les données dont on dispose sur la pharmacodynamique ou la toxicologie chez l'animal ont montré que le danicopan ou ses métabolites passent dans le lait (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être

exclu. Voydeya ne doit pas être administré pendant l'allaitement, et ce médicament ne doit pas être instauré avant 3 jours suivant l'arrêt de l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de 0 à < 18 ans) : Étant donné qu'il ne dispose pas de données concernant les enfants, Santé Canada n'autorise aucune indication de Voydeya pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Voydeya a été étudié chez des patients âgés jusqu'à 82 ans. Il n'y avait aucune différence apparente liée à l'âge entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés d'au moins 65 ans. Cependant, les analyses étaient limitées par le faible nombre de patients âgés d'au moins 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Voydeya administré en appoint à un traitement par un inhibiteur de C5 chez les patients atteints d'HPN a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (ALXN2040-PNH-301) auprès de 86 patients. Au total, 4 effets indésirables graves (sans égard à la cause) ont été signalés chez 3 patients ayant reçu Voydeya durant la période à répartition aléatoire et contrôlée par placebo de 12 semaines. Il s'agissait notamment de pancréatite, d'augmentation du taux sanguin de bilirubine, de cholécystite et de COVID-19.

L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 10\%$) était le mal de tête.

Les effets indésirables entraînant l'interruption du traitement par le danicopan, signalés chez 3 patients ayant reçu Voydeya, étaient principalement liés à des élévations de taux d'enzymes hépatiques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition de 86 patients adultes atteints d'HPN qui ont reçu Voydeya (n = 57) ou un placebo (n = 29) en appoint aux schémas posologiques recommandés de ravulizumab ou d'éculizumab durant une période de 12 semaines dans le cadre de l'étude menée à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo.

Le Tableau 3 décrit les effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ des patients traités par Voydeya à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant un placebo au cours de la période menée à répartition aléatoire et contrôlée par placebo de l'étude ALXN2040-PNH-301.

Tableau 3 : Effets indésirables survenant pendant le traitement signalés chez ≥ 3 % des patients atteints d'HPN recevant un traitement par Voydeya observés à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant un placebo

Système de l'organisme Effet indésirable	Nombre de patients	
	Voydeya (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 57 n (%)	Placebo (ravulizumab ou éculizumab seulement) N = 29 n (%)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Hémolyse	2 (4)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements ^a	4 (7)	0 (0,0)
Constipation	2 (4)	1 (3)
Pancréatite	2 (4)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Pyrexie	3 (5,3)	0 (0,0)
Infections et Infestations		
COVID-19	2 (4)	0 (0)
Infection des voies urinaires	2 (4)	1 (3)
Infection virale	2 (4)	0 (0)
Examens exploratoires		
Élévation du taux d'enzymes hépatiques ^b	5 (8,8)	1 (3,4)
Augmentation du taux de bilirubine	2 (4)	0 (0)
Diminution de la numération lymphocytaire	2 (4)	0 (0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	4 (7,0)	2 (6,9)
Douleur aux extrémités	3 (5,3)	0 (0,0)
Myalgie	2 (4)	0 (0)
Troubles du système nerveux		

Système de l'organisme Effet indésirable	Nombre de patients	
	Voydeya (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 57 n (%)	Placebo (ravulizumab ou éculizumab seulement) N = 29 n (%)
Maux de tête	6 (10,5)	3 (10,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur oropharyngée	2 (4)	0 (0)
Rhinorrhée	2 (4)	0 (0)
Troubles vasculaires		
Hypertension	3 (5)	1 (3)

^a Le terme vomissements comprend les termes privilégiés vomissements et vomissures décolorées

^b L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques comprend les termes privilégiés suivants : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, anomalie de la fonction hépatique et augmentation des taux d'enzymes hépatiques

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Parmi les 50 patients traités par Voydeya qui présentaient un taux de cholestérol total normal au début de l'étude ALXN2040-PNH-301, 30 % ont fini par présenter une hypercholestérolémie de grade 1. Parmi les 6 patients traités par VOYDEYA qui présentaient une hypercholestérolémie de grade 1 au début de l'étude ALXN2040-PNH-301, 1 patient a subi une augmentation du taux de cholestérol total, qui s'est aggravée pour correspondre à une hypercholestérolémie de grade 2. Parmi les 54 patients traités par Voydeya qui présentaient un taux de cholestérol-LDL \leq 130 mg/dL au début de l'étude ALXN2040-PNH-301, 13 % ont fini par présenter un taux de cholestérol-LDL $>$ 130-160 mg/dL et 9 %, un taux de cholestérol-LDL $>$ 160-190 mg/dL (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de danicopan :

Les données non cliniques disponibles montrent que la métabolisation par des voies autres que celle du cytochrome P450 (CYP) constitue la voie de clairance prédominante de Voydeya. La petite contribution du métabolisme du CYP dans les hépatocytes humains tend à indiquer une très faible probabilité que Voydeya fasse l'objet d'interactions médicament-médicament causées par le CYP.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le danicopan :

Le danicopan est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante de Voydeya et d'un substrat de la P-gp connu pour avoir une marge thérapeutique étroite pourrait nécessiter un ajustement de la dose du substrat de la P-gp (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau ci-dessous a été établie d'après des études ou des rapports de cas portant sur des interactions médicamenteuses, ou d'après l'ampleur ou la gravité prévues des interactions.

Nom propre/dénomination commune :	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet de Voydeya sur d'autres médicaments			
Substrats de la P-gp (p. ex. la fexofénadine, la digoxine, le tacrolimus)	Essai clinique	Des doses répétées de danicopan ont augmenté la C_{max} de la fexofénadine par un facteur de 1,42 et l'ASC, par un facteur de 1,62 Des doses répétées de danicopan ont augmenté la C_{max} du tacrolimus par un facteur de 1,13 et l'ASC, par un facteur de 1,49	Il convient d'être prudent lorsqu'on administre Voydeya en concomitance avec des substrats de la P-gp dont la marge thérapeutique est étroite (p. ex. la digoxine). Un ajustement de la dose du substrat de la P-gp pourrait être nécessaire.

Autres études cliniques :

Effets des antisécrétoires gastriques sur le danicopan :

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au chapitre de la pharmacocinétique du danicopan lorsque ce médicament était administré en concomitance avec des antisécrétoires

gastriques (carbonate de calcium, hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou siméthicone) ou un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole).

Effet du danicopan sur les substrats des enzymes CYP :

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la pharmacocinétique des substrats du CYP2B6 (bupropion), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) ou du CYP3A4 (midazolam), lorsque ceux-ci étaient administrés en concomitance avec le danicopan.

Effet du danicopan sur les substrats des enzymes UGT :

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique, un substrat de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7, lorsque ceux-ci étaient administrés en concomitance avec le danicopan.

Études *in vitro* :

Le danicopan est un substrat de la P-gp, mais n'est pas un substrat du BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. Étant donné que Voydeya est un substrat de la P-gp comportant une perméabilité élevée et un faible taux d'efflux *in vitro*, l'exposition de ce médicament pris par voie orale ne semble pas être altérée par l'efflux de la P-gp dans le tractus gastro-intestinal.

Le danicopan n'est pas un inducteur du CYP2C9, du CYP2B6 ou du CYP2C9. Le danicopan est un inhibiteur du BCRP et de la P-gp, mais pas de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT2, le MATE1 et le MATE2-K.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec la nourriture ne sont pas cliniquement significatives. Voydeya peut être administré avec ou sans nourriture (voir 4.4 Administration).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie. Le risque d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales est faible.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le danicopan se lie de manière réversible au facteur D du complément et inhibe sélectivement la voie alterne du complément. Le danicopan prévient le clivage du facteur B du complément en fragments Ba et Bb, qui sont nécessaires à la formation du composant C3 convertase (C3bBb) de la voie alterne, à la fabrication d'effecteurs en aval, y compris l'opsonisation du fragment C3, de même qu'à l'amplification de la voie terminale.

Dans les cas d'HPN, l'hémolyse intravasculaire (HIV) est médiée par le complexe d'attaque membranaire (CAM) terminal, tandis que l'hémolyse extravasculaire (HEV) est favorisée par l'opsonisation du fragment C3. Le danicopan agit de manière proximale dans la voie alterne de la cascade du complément pour maîtriser de manière préférentielle l'HVE médiée par le fragment C3, tandis que le ravulizumab ou l'éculizumab administrés en concomitance devraient maintenir la maîtrise

de l'HIV médiée par le CAM.

10.2 Pharmacodynamie

Le danicopan inhibe la voie alterne du système du complément, comme le montrent les diminutions de l'activité sérique *ex vivo* de la voie alterne et de la concentration plasmatique *in vivo* du fragment Bb. Le danicopan réduit également le dépôt de fragments C3 du complément sur les globules rouges circulants chez les patients atteints d'HPN.

Chez les patients atteints d'HPN traités par le ravulizumab ou l'éculizumab, l'ajout de danicopan (150 mg ou 200 mg trois fois par jour) a permis d'inhiber l'activité de la voie alterne de 90 %, de réduire les taux plasmatiques du fragment Bb d'environ 50 % et de diminuer de plus de 50 % la proportion de globules rouges HPN présentant un dépôt de fragments C3.

Électrophysiologie cardiaque :

Dans une étude approfondie portant sur l'intervalle QT menée auprès de participants sains, les doses supratherapeutiques uniques de 400 mg, de 800 mg ou de 1200 mg de danicopan n'ont pas prolongé l'intervalle QTc dans quelque mesure cliniquement significative que ce soit.

10.3 Pharmacocinétique

Pour ce qui est des posologies recommandées de 150 ou de 200 mg trois fois par jour, l'exposition systémique médiane (intervalle) au danicopan à l'état d'équilibre est indiquée dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Exposition au danicopan à l'état d'équilibre (médiane [intervalle]) chez les patients atteints d'HPN recevant les posologies recommandées, selon un modèle pharmacocinétique de population

Dose de danicopan	C _{max,ée} (ng/mL)	ASC _{24 h,ée} (ng*h/mL)
150 mg trois fois par jour	535 [151, 945]	8 180 [3 310, 14 400]
200 mg trois fois par jour	665 [187, 1 180]	10 200 [4 110, 17 900]

C_{max,ée} = concentration maximale observée à l'état d'équilibre; ASC_{24,ée} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur 24 heures à l'état d'équilibre

Quant aux posologies allant de 150 mg trois fois par jour à 200 mg trois fois par jour, l'exposition au danicopan à l'état d'équilibre augmente généralement de manière proportionnelle à la dose.

L'exposition systémique au danicopan atteint l'état d'équilibre en approximativement 2 jours. Une accumulation d'environ 2 fois l'exposition au danicopan est attendue à l'état d'équilibre après une administration trois fois par jour, par rapport à l'administration d'une dose unique.

Absorption

Le délai médian précédant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) de danicopan est de 3,7 heures suivant l'administration orale de 150 mg de danicopan chez les patients atteints d'HPN.

La consommation d'un repas riche en matières grasses et en calories (environ 900 kcal) 30 minutes avant l'administration de Voydeya (dose de 200 mg [2 comprimés de 100 mg]) chez des sujets sains a augmenté le degré d'absorption du danicopan (ASC_{0-inf}) de 25 %, ainsi que le taux d'absorption (C_{max}) de 93 %, par rapport à l'administration à jeun. Le délai médian précédant l'atteinte de la concentration maximale du médicament (T_{max}) était comparable lorsque le danicopan était administré après un repas ou à jeun. Voydeya peut être pris avec ou sans nourriture (voir 4.4 Administration).

Distribution :

La liaison du danicopan aux protéines plasmatiques varie de 91,5 % à 94,3 %. Le danicopan est principalement distribué dans le plasma, le rapport de distribution sang entier/plasma étant de 0,545. Le volume apparent de distribution pour une personne de 75 kg est de 395 L.

Métabolisme :

Après son administration orale, le danicopan est largement métabolisé (96 %) par les voies d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse, l'hydrolyse des amides étant considérée comme la principale voie d'élimination. Le métabolisme médié par les enzymes CYP est infime.

Élimination :

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 150 mg de danicopan radiomarqué, environ 69 % de la radioactivité était excrétée dans les selles et 25 %, dans l'urine. Le danicopan inchangé représentait 3,57 % et 0,48 % de la dose excrétée dans les selles et l'urine, respectivement.

Dans l'analyse de la pharmacocinétique (PK) de population réalisée sur les données provenant de patients atteints d'HPN, la $t_{1/2}$ moyenne était de 7,88 heures. La clairance apparente moyenne du danicopan est de 63 L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

Selon une évaluation pharmacocinétique populationnelle, aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du danicopan n'a été observée en fonction du sexe, de l'âge (intervalle de 16,9 à 82 ans) ou de la race (blanche ou asiatique).

- **Insuffisance hépatique**

Dans le cadre d'une étude portant sur l'insuffisance hépatique, après l'administration orale de 200 mg de danicopan à des participants présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l' ASC_{0-inf} du danicopan a diminué de 8 % et la C_{max} , de 27 %, par rapport à celles observées chez les participants dont la fonction hépatique était normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) au début de l'étude. Aucune étude n'a été réalisée chez des participants atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

- **Insuffisance rénale**

Dans le cadre d'une étude portant sur l'insuffisance rénale, après l'administration orale de 200 mg de danicopan à des participants atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min), l' ASC_{0-inf} du danicopan a augmenté de 52 %, par rapport à celle observée chez les participants dont la fonction rénale était normale. Il n'y a eu aucun changement cliniquement significatif au chapitre de la C_{max} , du T_{max} et de la $t_{1/2}$. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation du danicopan chez les patients qui doivent être sous dialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Gardez le médicament en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez-le dans son contenant d'origine à une température ambiante de 15 à 30°C (de 59 à 86 °F).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament inutilisé ou déchet médicamenteux doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

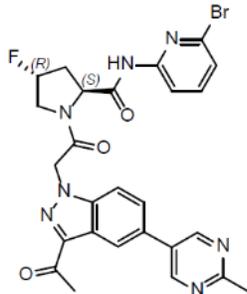
Nom propre/dénomination commune : Danicopan

Nom chimique : (2S,4R)-1-[[3-acétyl-5-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-1Hindazol-1-yl]acétyl]-N-(6-bromopyridin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

Formule moléculaire : C₂₆H₂₃BrFN₇O₃

Masse moléculaire : 580,4 unités de masse atomique

Formule de structure :



Forme polymorphique : forme cristalline II

Propriétés physicochimiques : Poudre blanche / blanc cassé à jaune pâle

Solubilité : Franchement soluble dans le diméthylsulfoxyde et l'acétone, légèrement soluble dans l'eau. Pratiquement insoluble dans l'intervalle du pH physiologique.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) s'accompagnant d'une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une hémolyse extravasculaire (HEV).

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques de l'essai clinique ALXN2040-PNH-301

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
ALXN2040-PNH-301	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, suivie d'une prolongation ouverte	Comprimés de danicopan à 150 mg administrés par voie orale trois fois par jour ou placebo correspondant; la dose de danicopan pourrait être augmentée jusqu'à 200 mg trois fois par jour. Tous les patients recevaient un traitement de fond par l'éculizumab ou le ravulizumab.	63 (ensemble d'analyse intermédiaire) : Danicopan : 42 Placebo : 21	54,3 (25, 80)	Personnes de sexe masculin = 26 (41,3 %) Personnes de sexe féminin = 37 (58,7 %)

L'efficacité et l'innocuité de Voydeya ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée dans plusieurs régions auprès de patients adultes atteints d'HPN et d'HEV cliniquement significative, qui recevaient un inhibiteur de C5. Les patients devaient présenter une anémie (taux d'hémoglobine [Hgb] $\leq 9,5$ g/dL) s'accompagnant d'un nombre absolu de réticulocytes $\geq 120 \times 10^9/L$, recevoir ou non des transfusions et avoir été traités au moyen d'une dose stable de ravulizumab ou d'éculizumab depuis au cours des 6 derniers mois. Les patients avaient été vaccinés contre les infections à méningocoques avant ou au moment de l'instauration du traitement par Voydeya si leur statut à l'égard de la vaccination au cours des 3 dernières années ne pouvait être vérifié.

Les patients ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 2:1) pour recevoir Voydeya ou un placebo correspondant, en appoint à leur inhibiteur de C5 pendant 12 semaines. En fonction de la réponse clinique, la dose initiale de Voydeya, qui était de 150 mg trois fois par jour, pouvait être augmentée jusqu'à 200 mg trois fois par jour. À la semaine 12, tous les patients qui avaient d'abord reçu le placebo ont passé au traitement par Voydeya. À la semaine 24, les patients pouvaient être inscrits à une période de prolongation à long terme, afin de continuer à recevoir Voydeya en même temps que leur traitement de fond par un inhibiteur de C5.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation du taux d'Hgb entre le début de l'étude et la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la proportion de patients obtenant une augmentation du taux d'Hgb ≥ 2 g/dL à la semaine 12 en l'absence de transfusions, la proportion de patients ayant pu éviter les transfusions jusqu'à la semaine 12, la variation des scores FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) – Fatigue à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales, de même que la variation du nombre absolu de réticulocytes à la semaine 12, comparativement au début de l'étude. Le critère de possibilité d'éviter les transfusions était considéré comme atteint seulement chez les patients qui n'avaient reçu aucune transfusion et qui ne satisfaisaient pas aux critères des lignes directrices du protocole pour ce qui est des transfusions entre le début de l'étude et la semaine 12.

Une analyse provisoire prédéterminée a été réalisée lorsque 63 participants ont terminé la période de traitement de 12 semaines à répartition aléatoire et à double insu.

Les caractéristiques démographiques ou initiales étaient généralement équilibrées entre les groupes.

Le Tableau 6 présente les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPN inscrits à l'étude.

Tableau 6 : Caractéristiques initiales de l'étude ALXN2040-PNH-301

Paramètre	Donnée statistique	Voydeya (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 42	Placebo (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 21
Âge (années)	Moyenne (É.-T.)	55 (16)	53 (14)
	Médiane	58	53
	Min., max.	25, 80	29, 75
Sexe			
	• Masculin	n (%) 19 (45)	7 (33)
	• Féminin	n (%) 23 (55)	14 (67)
Race			
	• Amérindien ou Autochtone de l'Alaska	n (%) 1 (2,4)	0
	• Asiatique	n (%) 18 (43)	7 (33)
	• Noir ou Afro-Américain	n (%) 1 (2,4)	0
	• Blanc	n (%) 19 (45)	9 (43)
	• Autre	n (%) 1 (2,4)	0
	• Non déclarée/Inconnue	n (%) 2 (4,8)	4 (19)
	n (%) 0	1 (4,8)	
Taux d'hémoglobine (g/dL)	Moyenne (É.-T.)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)

Paramètre	Donnée statistique	Voydeya (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 42	Placebo (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) N = 21
Nombre de réticulocytes (10 ⁹ /L)	N Moyenne (É.-T.)	42 236 (91)	20 241 (120)
Nombre de patients ayant déjà reçu des transfusions de concentrés globulaires/de sang entier dans les 24 semaines précédant la première dose	n (%)	38 (91)	17 (81)
Transfusions de concentrés globulaires/de sang entier dans les 24 semaines précédant la première dose	Moyenne (É.-T.)	2,5 (2,2)	2,6 (2,1)
LDH (U/L)	N Moyenne (É.-T.)	42 299 (105,707)	20 278 (68,404)
Score FACIT-Fatigue	Moyenne (É.-T.)	33 (11)	34 (11)
Traitement de fond : • Ravulizumab • Éculizumab	n (%) n (%)	27 (64) 15 (36)	10 (48) 11 (52)

Abréviations : FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; LDH = lactate déshydrogénase; N = nombre de patients; CGR = concentré de globules rouges; É.-T. = écart-type

Résultats de l'étude

Voydeya s'est révélé supérieur au placebo en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab, en plus de permettre une augmentation hautement significative sur le plan clinique du taux d'Hgb entre le début de l'étude et la semaine 12. Établie selon la méthode des moindres carrés (MC), l'augmentation moyenne (erreur type [E.T.]) du taux d'Hgb était de 2,94 (0,211) g/dL dans le groupe recevant Voydeya, par rapport à 0,50 (0,313) g/dL dans le groupe placebo. La différence entre les groupes de traitement était de 2,44 (0,375) g/dL ($p < 0,0001$) (voir Tableau 7 et Figure 1). Des différences statistiquement significatives ont été observées dès la semaine 1.

Par rapport au placebo, Voydeya a également permis une amélioration statistiquement significative au chapitre des 4 critères d'évaluation secondaires clés (voir Tableau 7).

Les améliorations observées concordaient généralement avec les résultats des différents sous-groupes évalués (antécédents de transfusions, taux d'Hgb au moment de la sélection, âge, race, sexe,

traitement de fond par un inhibiteur de C5), bien que ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la petite taille des échantillons.

Tableau 7 : Analyse des critères d'évaluation principal et secondaires clés de l'efficacité

	Voydeya (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) (N = 42)	Placebo (en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab) (N = 21)
Variation du taux d'hémoglobine (critère d'évaluation principal)		
Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 12 (g/dL)	2,94	0,50
Différence entre les traitements*	2,44 (IC à 95 % : 1,69, 3,20)	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001*	
Proportion de patients obtenant une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL en l'absence de transfusions		
À la semaine 12 (%)	59,5	0
Différence entre les traitements**	46,9 (IC à 95 % : 29,2, 64,7)	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001	
Proportion de patients pouvant éviter les transfusions		
Tout au long de la période de traitement de 12 semaines (%)	83,3	38,1
Différence entre les traitements**	41,7 (IC à 95 % : 22,7, 60,8)	
Valeur <i>p</i>	0,0004	
Variation du score FACIT-Fatigue***		
Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 12	7,97	1,85
Différence entre les traitements****	6,12 (IC à 95 % : 2,33, 9,91)	
Valeur <i>p</i>	0,0021	
Variation du nombre absolu de réticulocytes		
Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 12 (10 ⁹ /L)	-83,8	3,5
Différence entre les traitements****	-87,2 (IC à 95 % : -117,7, -56,7)	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001	

(*) D'après un test MMR; Le modèle comprenait les éléments suivants : effets fixes et catégoriels du groupe de traitement, visite d'étude et visite d'étude en fonction des interactions subies par les groupes de traitement, ainsi que covariable fixe et continue de la valeur initiale et facteur de stratification de la répartition aléatoire des antécédents de transfusions. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs chez les patients individuels.

(**) Les proportions ont fait l'objet d'une comparaison entre les groupes de traitement à l'aide du test de du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié par facteurs de stratification de la répartition aléatoire des antécédents de transfusions et le taux d'Hgb au moment de la sélection. La valeur *p* provient du test CMH stratifié. L'IC à 95 % a été établi à l'aide de la méthode de Miettinen et Nurminen.

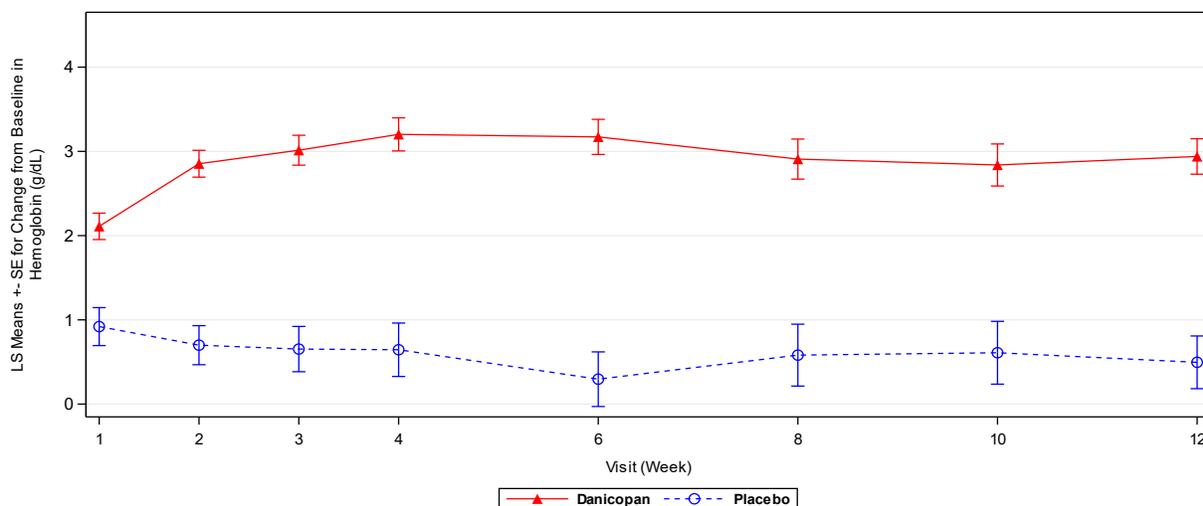
(***) Les scores FACIT-Fatigue varient de 0 à 52, les scores les plus élevés indiquant un épuisement moindre.

(****) D'après un test MMR; Le modèle comprenait les éléments suivants : effets fixes et catégoriels du groupe de traitement, visite d'étude et visite d'étude en fonction des interactions subies par les groupes de traitement, ainsi que covariable fixe et continue de la valeur initiale et facteur de stratification de la répartition aléatoire des antécédents de transfusions et taux d'Hgb au moment de la sélection. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs chez les patients individuels.

Abréviations : IC = intervalle de confiance; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*;

MMMR = modèle mixte à mesures répétées

Figure 1 : Variation moyenne du taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et la semaine 12



15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Le profil de toxicité non clinique du danicopan a été évalué dans le cadre d'études de toxicologie orale chez le rat et le chien (espèces les plus sensibles sur le plan toxicologique), des études de pharmacologie portant sur l'innocuité chez le chien, des études de toxicologie du développement et de la reproduction chez le lapin et le rat, des études de toxicologie génétique, des études de cancérogénicité chez le rat et la souris TgRasH2 et des études de phototoxicité. Une cholestase hépatobiliaire réversible liée au danicopan a été observée chez le chien à des doses ≥ 150 mg/kg/jour; le multiple d'exposition de l'ASC à la dose sans effet indésirable observé (75 mg/kg/jour) était environ 5 fois supérieur à l'exposition humaine de 200 mg 3 f.p.j.

Cancérogénicité :

Le danicopan ne s'est pas révélé cancérogène dans le cadre de l'étude sur la cancérogénicité d'une durée de 2 ans menée chez le rat à des expositions près de 15 à 23 fois supérieures à l'exposition chez l'être humain, de même que dans le cadre de l'étude sur la cancérogénicité de 6 mois menée chez la souris TgRasH2 à des expositions près de 38 à 77 fois supérieures à la dose de 200 mg 3 f.p.j.

administrée à l'être humain (d'après l'ASC).

Génotoxicité :

Le danicopan ne s'est pas révélé génotoxique au test de mutation inverse bactérienne d'Ames, au test des micronoyaux *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique humain ou au test des micronoyaux *in vivo* chez le rat.

Effets toxiques liés à la reproduction et au développement :

Dans le cadre d'une étude sur le lapin, une réduction de la fertilité a été observée chez des mâles et des femelles, ni sur les indices de copulation et de conception à des expositions près de 11 fois supérieures à la dose maximale recommandée de 200 mg trois fois par jour (d'après l'ASC) pour l'être humain.

Il n'y a eu aucun effet sur l'embryogenèse chez le lapin, et ce, jusqu'à une exposition maternelle systémique moyenne près de 15 fois supérieure à la dose maximale recommandée de 200 mg trois fois par jour (d'après l'ASC) pour l'être humain ou durant le développement suivant la naissance. Chez le rat, aucun effet sur le développement embryonnaire et fœtal n'a été observé jusqu'à une exposition maternelle près de 23 fois supérieure à l'exposition de l'être humain, soit de 200 mg trois fois par jour.

Excrétion dans le lait :

Le danicopan est passé dans le lait des lapines allaitantes après l'administration orale du jour 4 au jour 10 de lactation, les concentrations dans le lait étant environ 5 et 3,5 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maternelles de 50 et de 250 mg/kg/jour, respectivement.

Phototoxicité :

Une phototoxicité oculaire a été observée chez des rats pigmentés à des expositions systémiques de 15 à 28 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain (selon l'ASC et la C_{max} , respectivement). Étant donné que le danicopan peut s'accumuler dans l'œil, il y a un risque potentiel de phototoxicité oculaire chez les patients traités par le danicopan à long terme, qui ont été exposés de manière prolongée à des rayons UV sans protection. La pertinence clinique de ces observations est actuellement inconnue.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr VOYDEYA™

Comprimés de danicopan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Voydeya** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Voydeya**.

Mises en garde et précautions importantes

Voydeya augmente votre risque d'infections graves à certains types de bactéries. Cela comprend les infections graves causées par les bactéries *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Hæmophilus influenzae* de type B.

- Vous devez être vacciné contre ces bactéries, en particulier *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Si vous n'avez pas encore reçu ces vaccins, assurez-vous de les recevoir au moins 2 semaines avant votre première dose de Voydeya.
- Si vous commencez à recevoir le traitement par Voydeya moins de 2 semaines après avoir été vacciné, votre professionnel de la santé vous prescrira des antibiotiques. Vous devrez prendre des antibiotiques pour réduire le risque d'infection au cours des 2 semaines suivant votre vaccination. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter les signes avant-coureurs d'une infection grave. Les vaccins réduisent le risque d'infections graves, mais ne les préviennent pas toutes. **Obtenez immédiatement des soins médicaux** si vous présentez des symptômes d'infections graves. Voir la section intitulée Autres mises en garde à connaître pour obtenir plus de renseignements.

Pour quoi Voydeya est-il utilisé?

Voydeya sert à traiter les adultes atteints d'une maladie du sang appelée « hémoglobinurie paroxystique nocturne » (HPN). Voydeya est utilisé en plus du ravulizumab ou de l'éculizumab pour traiter les patients dont l'anémie persiste à cause d'une hémolyse extravasculaire (HEV).

Comment Voydeya agit-il?

Voydeya contient un ingrédient médicinal appelé « danicopan », qui empêche le système immunitaire de l'organisme de détruire les globules rouges qui se trouvent en dehors des vaisseaux sanguins.

Quels sont les ingrédients dans Voydeya?

Ingrédient médicinal : Danicopan

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane.

Voydeya est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 50 mg et 100 mg

Ne prenez pas Voydeya si :

- vous êtes allergique au danicopan ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou de son contenant;
- vous avez contracté une infection non résolue causée par des bactéries encapsulées (p. ex. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Hæmophilus influenzae* de type B).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Voydeya, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez contracté une infection;
- si vous présentez des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption de glucose-galactose.

Autres mises en garde à connaître :

Infections graves causées par des bactéries encapsulées

- Pour réduire le risque d'infection, vous devez être vacciné au moins deux semaines avant le début de votre traitement par Voydeya. Selon la durée de votre traitement, vous pourriez aussi devoir être revacciné. Assurez-vous que vos vaccins actuels sont à jour.
- Vous devez aussi savoir que la vaccination pourrait ne pas prévenir la survenue d'une infection. Il s'agit d'infections graves qui pourraient se propager dans le sang et l'organisme. Elles peuvent toucher les principaux organes, y compris le cerveau et les poumons. Adressez-vous immédiatement à un professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - fièvre s'accompagnant ou non de frissons
 - fièvre et éruptions cutanées
 - maux de tête et fièvre
 - maux de tête s'accompagnant de nausées ou de vomissements
 - maux de tête s'accompagnant d'une raideur au cou ou au dos ou d'essoufflement
 - fréquence cardiaque élevée
 - douleur ou malaise extrême
 - confusion
 - douleurs musculaires s'accompagnant de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe
 - peau moite
 - yeux sensibles à la lumière.

Arrêt du traitement

Votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement par Voydeya.

- Vous devez faire l'objet d'une surveillance pour qu'on puisse détecter les signes et symptômes d'hémolyse après la fin de votre traitement par Voydeya. Les symptômes pourraient comprendre la fatigue et une diminution soudaine du taux d'hémoglobine.

- Continuez à prendre le ravulizumab ou l'éculizumab, ou envisagez de suivre un traitement de rechange.

Surveillance et analyses de laboratoire

- Votre professionnel de la santé surveillera l'état de votre foie en effectuant des analyses de sang avant le début du traitement et régulièrement par la suite. En fonction des résultats de vos analyses ou des effets secondaires que vous présentez, votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement.
- Voydeya pourrait augmenter le taux de cholestérol dans votre sang. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux sanguin de cholestérol pendant votre traitement. On pourrait vous prescrire des médicaments pour abaisser votre taux de cholestérol.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pouvez devenir enceinte ou si vous pensez l'être, demandez des conseils à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- À titre de précaution, vous ne devez pas prendre Voydeya si vous êtes enceinte.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 jours suivant la prise de votre dernière dose de Voydeya. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant cette période.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous pensez l'être pendant le traitement par Voydeya.
- Voydeya pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant que vous prenez Voydeya et au cours des 3 jours suivant la prise de votre dernière dose de Voydeya.

Voydeya contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium par comprimé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Voydeya :

- La digoxine, un médicament servant à traiter les battements cardiaques irréguliers;
- La fexofénadine, un médicament servant à traiter les symptômes d'allergie;
- Le tacrolimus, un médicament servant à supprimer le système immunitaire.

Comment prendre Voydeya?

- Prenez toujours ce médicament exactement comme vous l'a prescrit votre médecin ou votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Voydeya doit être pris en plus de votre médicament actuel contre l'HPN (ravulizumab ou éculizumab).
- Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture.

Si l'on vous a remis Voydeya dans des plaquettes alvéolées, suivez les instructions suivantes pour retirer les comprimés de l'emballage :

1. Enfoncez le demi-cercle noir.
2. Retournez la plaquette et décollez la languette pour exposer le papier aluminium.
3. Enfoncez l'alvéole de plastique pour retirer les comprimés.



Dose habituelle :

Schéma à 150 mg :

La dose initiale recommandée de Voydeya est de 150 mg trois fois par jour. Chaque dose de 150 mg doit être prise à intervalles d'environ 8 heures (plus ou moins 2 heures). Chaque dose de 150 mg comprend un comprimé de 50 mg et un comprimé de 100 mg. Le comprimé de 50 mg porte la mention « DNC 50 » et le comprimé de 100 mg porte la mention « DNC 100 ».

Schéma à 200 mg :

Selon votre réponse au traitement, votre médecin pourrait décider d'augmenter la dose de Voydeya à 200 mg. Prenez 200 mg trois fois par jour. Chaque dose de 200 mg doit être prise à intervalles d'environ 8 heures (plus ou moins 2 heures). Chaque dose comprend deux comprimés de 100 mg. Le comprimé de 100 mg porte la mention « DNC 100 ».

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Voydeya, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. S'il reste 3 heures avant la dose suivante, vous pouvez sauter la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure prévue. Il ne faut pas prendre deux doses ou plus en même temps.

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

En prenant Voydeya, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains effets secondaires de Voydeya :

- Constipation
- Tension artérielle élevée
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Douleurs aux bras et aux jambes
- Douleurs au fond de la gorge
- Écoulement nasal
- Vomissements

Voydeya pourrait entraîner des anomalies aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera à quel moment il faudra effectuer les analyses, et c'est ce dernier qui en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Fièvre		X	
Maux de tête		X	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque accéléré, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.		X	
Hémolyse (destruction des globules rouges) : fatigue, vertiges, pâleur, palpitations, essoufflement, jaunissement de la peau et du blanc des yeux.		X	
PEU COURANTS			
Cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire) : fièvre, nausées, douleur irradiant vers l'épaule ou le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le médicament dans son contenant d'origine entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Voydeya :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>), le site Web du fabricant à www.alexion.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-765-4747.

Le présent dépliant a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Dernière révision : 19 juillet 2024