

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrHYRNUO^{MC}

Comprimés de sévabertinib

Pour administration orale

Sévabertinib à 10 mg

Inhibiteur de protéine kinase

HYRNUO, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont la tumeur est porteuse d'une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase (DTK) du gène *HER2 (ERBB2)* et qui ont déjà reçu un traitement à action générale, bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur HYRNUO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [Avis de conformité avec conditions – Médicaments](#).

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date d'approbation :
2026-01-29

Numéro de contrôle : 297051

© 2026, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet	
------------	--

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	9
7 Mises en garde et précautions	9
Conduite et utilisation de machines.....	9
Appareil digestif.....	9
Santé reproductive.....	11
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants et adolescents.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 Effets indésirables	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	15
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
9 Interactions médicamenteuses.....	17
9.3 Interactions médicament-comportement.....	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
9.5 Interactions médicament-aliment.....	20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	20
10 Pharmacologie clinique	20
10.1 Mode d'action.....	20
10.2 Pharmacodynamie	21
10.3 Pharmacocinétique.....	21
11 Conservation, stabilité et mise au rebut.....	23
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	24
13. Renseignements pharmaceutiques	24
14 Études cliniques	25
14.1 Études cliniques par indication.....	25
Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)	25
16 Toxicologie non clinique	27
Renseignements destinés aux patient·e·s	29

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

HYRNUO (sévocabertinib) est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont la tumeur est porteuse d'une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase (DTK) du gène *HER2 (ERBB2)* et qui ont déjà reçu un traitement à action générale.

L'autorisation de mise en marché avec conditions repose sur le taux de réponse objective (TRO) confirmée et la durée de la réponse (DR) observés lors d'une étude menée auprès d'un seul groupe (voir [14 Études cliniques](#)). On ne sait pas encore si le traitement prolonge la survie.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; l'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur HYRNUO ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent à ce traitement de la même façon que les patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 Contre-indications

- HYRNUO est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Il faut confirmer la présence d'une mutation activatrice du DTK du gène *HER2 (ERBB2)* dans un échantillon de tissu tumoral au moyen d'un test validé avant d'instaurer un traitement par HYRNUO (voir [10.1 Mode d'action](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée est de 20 mg (2 comprimés dosés à 10 mg) 2 fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'HYRNUO n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir

[10.3 Pharmacocinétique – Personnes âgées](#)).

Insuffisance hépatique

L'utilisation d'HYRNUO n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib n'ont pas été évalués en cas d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale de $> 1,5$ à $\leq 3 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux d'aspartate aminotransférase [AST]) ou grave (bilirubine totale $> 3 \times$ la LSN, quel que soit le taux d'AST).

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la LSN, quel que soit le taux d'AST). En effet, aucune augmentation d'importance clinique de l'exposition au sévabertinib n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir [10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'y a pas eu d'augmentation d'importance clinique de l'exposition au sévabertinib chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] = 60 à 89 ml/min) ou modérée (DFGe = 30 à 59 ml/min) (voir [10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale](#)). Les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib n'ont pas été évalués en cas d'insuffisance hépatique grave (DFGe < 30 ml/min).

Modifications de la dose en cas d'effet indésirable

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter dans certains cas une réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement par HYRNUO, voire l'abandon de celui-ci, pour des questions d'innocuité et de tolérabilité. Les paliers de réduction de la dose recommandés sont répertoriés dans le [Tableau 1](#). Les patients qui ne tolèrent pas la prise de 10 mg 1 fois par jour devraient cesser définitivement le traitement par HYRNUO.

Tableau 11 – Réductions de la dose d'HYRNUO recommandées en cas d'effet indésirable

Réduction de la dose	Nombre de comprimés et fréquence d'administration	Dose quotidienne totale
1 ^{re} réduction de la dose	1 comprimé à 10 mg 2 f.p.j.	20 mg
2 ^e réduction de la dose	1 comprimé à 10 mg 1 f.p.j.	10 mg

Les modifications de la dose et les autres mesures recommandées en cas d'effet indésirable sont présentées au [Tableau 2](#) (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).

Tableau 2 – Modifications de la dose d'HYRNUO recommandées en cas d'effet indésirable

Effet indésirable	Gravité ^a	Modifications de la dose d'HYRNUO
Diarrhée	Grade 2 (intolérable) ou grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par HYRNUO jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par HYRNUO à la même dose ou réduire la dose d'un palier. • En cas de récurrence, reprendre le traitement par HYRNUO en réduisant la dose d'un palier.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
Hépatotoxicité	Hausse de l'ALT de grade 2, 3 ou 4 et/ou hausse de l'AST <i>sans</i> augmentation de la bilirubine totale ou hausse de la bilirubine totale de grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par HYRNUO jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 ou au taux initial. • Reprendre le traitement par HYRNUO en réduisant la dose d'un palier.
	ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN <u>et</u> bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN ou hausse de la bilirubine totale de grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
Pneumopathie interstitielle/pneumonite	Tout grade	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
Toxicité oculaire	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par HYRNUO jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par HYRNUO en réduisant la dose d'un palier.

^a Grades établis selon la version 5.0 des critères terminologiques standards pour les effets indésirables (CTCAE, pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI)

Effet indésirable	Gravité ^a	Modifications de la dose d'HYRNUO
		<ul style="list-style-type: none"> En cas de récurrence, cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
Élévation du taux d'enzymes pancréatiques	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par HYRNUO jusqu'à la régression à un grade ≤ 2 ou au taux initial. Reprendre le traitement par HYRNUO en réduisant la dose d'un palier.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.
Autres effets indésirables	Grade 2 (intolérables ou récurrents) ou grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par HYRNUO jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement par HYRNUO à la même dose ou réduire la dose d'un palier. En cas de récurrence, reprendre le traitement par HYRNUO en réduisant la dose d'un palier.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par HYRNUO.

^a Grades établis selon la version 5.0 des critères terminologiques standards pour les effets indésirables (CTCAE, pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI)

Modifications de la dose en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'HYRNUO et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée. Si un tel traitement concomitant est inévitable, la dose quotidienne totale d'HYRNUO doit être réduite de 50 %, comme l'indique le [Tableau 2](#) ci-dessous (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si la dose quotidienne totale est de 10 mg (1 comprimé à 10 mg 1 fois par jour), il faut interrompre temporairement l'administration d'HYRNUO jusqu'à la fin du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

Une fois le traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 terminé, il faut laisser s'écouler l'équivalent de 3 à 5 demi-vies d'élimination avant de reprendre l'administration d'HYRNUO à la dose qui était utilisée avant le début du traitement concomitant.

Tableau 2 – Réductions de la dose d'HYRNUO recommandées en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4

Posologie d'HYRNUO	Posologie réduite d'HYRNUO
2 comprimés à 10 mg 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 40 mg)	1 comprimé à 10 mg 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 20 mg)
1 comprimé à 10 mg 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 20 mg)	1 comprimé à 10 mg 1 f.p.j. (dose quotidienne totale de 10 mg)
1 comprimé à 10 mg 1 f.p.j. (dose quotidienne totale de 10 mg)	Interrompre le traitement par HYRNUO

4.4 Administration

HYRNUO est destiné à l'administration orale. Les comprimés doivent être pris avec des aliments.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Il ne faut ni les mâcher, ni les casser, ni les écraser.

Si le patient vomit après avoir pris une dose d'HYRNUO, il ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Il doit attendre l'heure prévue pour prendre la prochaine dose.

4.5 Dose oubliée

Si le patient saute une dose d'HYRNUO, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte avant la dose suivante prévue. Il ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser.

5 Surdose

Il n'y a pas d'antidote spécifique si une dose excessive d'HYRNUO est utilisée. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient; un traitement de soutien général doit être envisagé si les signes et les symptômes le justifient.

La plus forte dose d'HYRNUO administrée au cours des études cliniques était de 40 mg 2 fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 80 mg. À cette dose, les effets indésirables du médicament limitant la dose étaient la stomatite, les vomissements et la diarrhée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 10 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 3350, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

Description

Chaque comprimé renferme 10 mg de sévabertinib.

Les comprimés d'HYRNUO à 10 mg sont des comprimés ronds, pelliculés et biconvexes, de couleur rouille, sur lesquels « SE » est gravé d'un côté et « 10 » de l'autre.

Les comprimés d'HYRNUO à 10 mg sont présentés en flacons de 120 unités munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

7 Mises en garde et précautions

Conduite et utilisation de machines

Rien ne donne à penser qu'HYRNUO peut nuire à l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Appareil digestif

Diarrhée

Des cas de diarrhée ont été signalés pendant le traitement par HYRNUO; la diarrhée peut être grave au point d'entraîner une déshydratation et un déséquilibre électrolytique en l'absence de traitement.

D'après les données sur les effets indésirables issues de l'analyse des données groupées sur l'innocuité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)), 84,3 % des patients traités par HYRNUO ont présenté de la diarrhée, de grade 3 dans 14,2 % des cas. Le temps médian écoulé avant la survenue d'un premier épisode de diarrhée (tous grades confondus) était de 4 jours. On a dû interrompre le traitement par HYRNUO chez 15,3 % de ces patients, et en réduire la dose chez 11,6 % d'entre eux.

Il faut conseiller aux patients de prendre un antidiarrhéique (p. ex. lopéramide) et d'accroître leur consommation de liquide et leur apport en électrolytes au moindre signe de diarrhée ou à la moindre augmentation de la fréquence des selles. Selon la gravité de la diarrhée, une réduction de la dose d'HYRNUO ou une interruption temporaire du traitement, voire l'abandon définitif de celui-ci, peuvent s'imposer (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Modifications de la dose en cas d'effet indésirable](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

HYRNUO peut causer une hépatotoxicité, comme en témoigne la détérioration des résultats aux épreuves de la fonction hépatique observée pendant le traitement.

D'après les données sur les effets indésirables issues de l'analyse des données groupées sur l'innocuité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)), 12,7 % des patients traités par HYRNUO ont présenté une hausse de l'alanine aminotransférase (ALT), de grade 3 dans 1,5 % des cas. Une hausse de l'aspartate aminotransférase (AST) s'est produite chez 12,3 % des patients; elle était de grade 3 dans 1,1 % des cas.

D'après les résultats des examens de laboratoire issus de l'analyse des données groupées sur l'innocuité, 34,7 % des patients ont affiché une hausse de l'ALT, de grade 3 dans 2,3 % des cas. Une hausse de l'AST s'est produite chez 35,5 % des patients traités par HYRNUO; elle était de grade 3 dans 2,3 % des cas. Une élévation de la bilirubine a été observée chez 11,7 % des patients traités par HYRNUO. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une première hausse de l'ALT ou de l'AST était de 1,4 mois (min.-max. : 0,2-14,5).

Le traitement par HYRNUO a été interrompu pour cause d'anomalie de la fonction hépatique (1,1 %), de hausse de l'ALT (2,2 %) et de hausse de l'AST (1,5 %). Il a dû être cessé définitivement en raison d'anomalies de la fonction hépatique chez 0,4 % des patients.

Il faut mesurer les paramètres de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine totale) avant d'instaurer le traitement par HYRNUO, puis tous les mois en fonction de l'état clinique; des évaluations plus fréquentes s'imposent en cas de hausse des transaminases. D'après la gravité de la hausse observée, il faut soit réduire la dose d'HYRNUO, interrompre le traitement ou le cesser définitivement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Élévation du taux d'enzymes pancréatiques

HYRNUO peut faire augmenter les taux d'amylase et de lipase.

D'après les résultats des examens de laboratoire issus de l'analyse des données groupées sur l'innocuité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)), 31,7 % des patients traités par HYRNUO ont présenté une hausse du taux d'amylase, de grade 3 ou 4 dans 3,1 % des cas; 39,9 % des patients ont présenté une hausse du taux de lipase, de grade 3 ou 4 dans 9,9 % des cas. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une hausse du taux d'amylase ou de lipase de grade ≥ 3 était de 1,4 mois (min.-max. : 0,2-17).

On a dû interrompre le traitement par HYRNUO chez 1 patient (0,4 %) en raison d'une hausse du taux de lipase et chez 3 patients (1,1 %) en raison d'une hausse du taux d'amylase.

Il faut surveiller régulièrement les taux d'amylase et de lipase pendant le traitement par HYRNUO. D'après la gravité de la hausse observée, le cas échéant, il faut soit réduire la dose d'HYRNUO, interrompre le traitement ou le cesser définitivement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Fonction visuelle

Toxicité oculaire

HYRNUO peut provoquer une toxicité oculaire.

Au sein de la population retenue pour l'analyse des données groupées sur l'innocuité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)), 8,6 % des patients traités par HYRNUO ont présenté une toxicité oculaire. La plupart des cas étaient de grade 1 (7,1 %) ou de grade 2 (1,1 %). Un patient (0,4 %) a présenté des microkystes épithéliaux cornéens de grade 3 s'accompagnant d'une perte temporaire de la vue dans un œil.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de toxicité oculaire, adresser sans délai le patient à un ophtalmologiste et réduire la dose d'HYRNUO, interrompre le traitement ou le cesser définitivement d'après la gravité de l'effet indésirable (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive

Il faut informer les personnes aptes à concevoir et celles dont le ou la partenaire est apte à concevoir qu'HYRNUO peut être nocif pour un fœtus (voir [7.1.1 Grossesse](#) et [16 Toxicologie non clinique – Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Avant d'instaurer un traitement par HYRNUO chez une personne apte à concevoir, il faut vérifier qu'elle n'est pas enceinte.

Par ailleurs, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et la semaine qui suit la fin de celui-ci, afin d'éviter toute grossesse.

De même, il faut conseiller aux hommes dont la partenaire est apte à procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et la semaine qui suit la fin de celui-ci, afin d'éviter toute grossesse.

Tout homme qui a des relations sexuelles avec une personne enceinte doit utiliser des condoms pendant le traitement par HYRNUO et pendant la semaine qui suit la fin de celui-ci. Il faut éviter que le fœtus soit exposé au sévabertinib (qui peut être excrété dans le sperme et transféré lors des relations sexuelles), car ce médicament pourrait nuire à son développement.

- **Fertilité**

Il n'y a pas de données sur les effets d'HYRNUO sur la fertilité humaine (voir [16 Toxicologie non clinique – Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

HYRNUO peut entraîner une pneumopathie interstitielle/pneumonite.

Au sein de la population retenue pour l'analyse des données groupées sur l'innocuité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)), 1 patient (0,4 %) traité par HYRNUO a présenté une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 3.

Il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation de symptômes évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite (p. ex. dyspnée, toux, fièvre) et cesser définitivement le traitement par HYRNUO si la présence d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est confirmée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'HYRNUO pendant la grossesse.

Les études menées chez l'animal n'ont pas fourni suffisamment d'éléments d'information sur la toxicité pour la reproduction (voir [16 Toxicologie non clinique – Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

On a démontré que l'absence des voies de signalisation des récepteurs HER2 et/ou EGFR (*epidermal growth factor receptor*; récepteur du facteur de croissance épidermique) est associée à une altération du développement embryofœtal, à une embryolétalité et à une mortalité postnatale chez l'animal.

Compte tenu du mode d'action du sévabertinib et des données recueillies chez les modèles animaux, il est possible que ce médicament ait des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Par conséquent, HYRNUO ne doit pas être administré pendant la grossesse, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques auxquels pourrait être exposé le fœtus.

Il faut informer toute personne qui prend HYRNUO pendant sa grossesse ou qui conçoit pendant le traitement par HYRNUO des risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

7.1.2 Allaitement

Il n'y a pas de données attestant de la présence de sévabertinib ou de ses métabolites dans le lait humain.

Le sévabertinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez le rat (voir [16 Toxicologie non clinique – Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. Il ne faut pas allaiter pendant le traitement par HYRNUO ni pendant la semaine qui suit l'administration de la dernière dose de ce médicament.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'HYRNUO n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 81 patients du groupe D de l'étude clinique SOHO-01, 26 (32,1 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les études cliniques sur HYRNUO ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent à ce traitement de la même façon que les patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'HYRNUO a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique ouverte, multicentrique et multicohorte menée auprès d'un seul groupe de traitement (étude SOHO-01). La population retenue pour l'analyse principale de l'innocuité (groupe D) comptait 81 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de mutations du gène *HER2* qui avaient déjà reçu un traitement à action générale, mais jamais de traitement ciblant les mutations d'*HER2*. Des données d'innocuité supplémentaires ont été dérivées du groupe E, formé de 55 patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations du gène *HER2* qui avaient déjà reçu un traitement à action générale et chez qui une progression de la maladie avait été objectivée malgré un traitement par un conjugué anticorps-médicament (CAM) ciblant le récepteur HER2. Les patients des groupes D et E ont reçu HYRNUO à raison de 20 mg 2 fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

La population de l'analyse des données groupées sur l'innocuité mentionnée à la section [7 Mises en garde et précautions](#) comptait 268 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique caractérisé par des mutations du gène *HER2* et/ou du gène *EGFR*, qui n'avaient jamais reçu de traitement ou qui en avaient déjà suivi un, et qui ont été exposés à au moins une dose d'HYRNUO administré par voie orale à raison de 20 mg 2 fois par jour. En tout, 35 % des 268 patients de cette population ont été exposés à HYRNUO pendant plus de 6 mois, et 12 % y ont été exposés pendant plus de 1 an.

Dans le groupe D, l'âge médian des patients traités par HYRNUO était de 60 ans (min.-max. : 29-82), et 62 % des patients étaient des femmes; la majorité (70 %) d'entre eux étaient asiatiques; 22 % étaient blancs et 1,2 %, noirs.

Tous les patients du groupe D ont présenté au moins un effet indésirable. Des effets indésirables d'origine médicamenteuse (que le chercheur a considérés comme étant liés à HYRNUO) se sont produits chez 96,3 % des patients. Les effets indésirables observés le plus souvent (> 20 %) avec HYRNUO ont été diarrhée (84,0 %), éruption cutanée (71,6 %) et paronychie (30,9 %). Les anomalies des résultats aux examens de laboratoire de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (> 2 %) ont été hausse du taux de lipase (12,8 %), hypokaliémie (10,0 %), baisse du nombre de lymphocytes (6,6 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (AST – 5,0 %) et hausse de l'alanine aminotransférase (ALT – 5,0 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 13,6 % des patients du groupe D; les plus fréquents (observés chez ≥ 2 patients) ont été la diarrhée (6,2 %), les nausées (2,5 %) et les anomalies de la fonction hépatique (2,5 %).

Des effets indésirables mortels ont touché 6 patients (7,4 %) du groupe D. La majorité des décès (6,2 %) résultaient d'une progression de la maladie; aucun d'entre eux n'était, de l'avis du chercheur, lié au médicament à l'étude.

Des effets indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement chez 4 patients (4,9 %) du groupe D. Les effets indésirables qui ont mené à l'abandon définitif du traitement par HYRNUO étaient les suivants : microkystes épithéliaux cornéens (1,2 %), anomalie de la fonction hépatique (1,2 %), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (1,2 %) et dyspnée (1,2 %).

Des effets indésirables ont mené à une interruption du traitement chez 30,9 % des patients traités par HYRNUO. Les effets indésirables qui ont le plus souvent (> 3 %) mené à l'interruption du traitement étaient la diarrhée (16 %), l'hypokaliémie (4,9 %) et les nausées (3,7 %).

La dose administrée a été réduite en raison d'effets indésirables chez 23,5 % des patients traités par HYRNUO. Les effets indésirables qui ont le plus souvent (> 2 %) entraîné une réduction de la dose étaient diarrhée (11,1 %), augmentation de l'ALT (2,5 %), anomalie de la fonction hépatique (2,5 %) et augmentation de l'AST (2,5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Les effets indésirables qui ont été signalés dans le groupe D de l'étude clinique SOHO-01 (N = 81), et que le chercheur a considérés comme liés au traitement, sont répertoriés dans le [Tableau 4](#). Parmi ces patients, 60 % ont été exposés à HYRNUO pendant plus de 6 mois et 20 %, pendant plus de 1 an.

Tableau 4 – Effets indésirables (≥ 10 %) survenus chez les patients du groupe D de l'étude SOHO-01

Classification par système et organe (MedDRA) ^a	HYRNUO (N = 81)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou 4 ^b n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	11 (13,6 %)	1 (1,2 %)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	68 (84,0 %)	19 (23,5 %)
Stomatite ^c	26 (32,1 %)	1 (1,2 %)
Nausées	15 (18,5 %)	2 (2,5 %)
Vomissements	13 (16,0 %)	3 (3,7 %)
Investigations		
Perte de poids	14 (17,3 %)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	13 (16,0 %)	1 (1,2 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12 (14,8 %)	1 (1,2 %)
Augmentation de l'amylase	12 (14,8 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	13 (16,0 %)	4 (4,9 %)
Diminution de l'appétit	12 (14,8 %)	3 (3,7 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^d	58 (71,6 %)	0
Périonyxis ^e	25 (30,9 %)	0
Sécheresse de la peau ^f	16 (19,8 %)	0
Prurit	13 (16,0 %)	2 (2,5 %)

^a Grades établis selon la version 5 des CTCAE du NCI

^b Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été signalé.

^c La stomatite englobe la chéilite, l'ulcération buccale, l'inflammation des muqueuses et la stomatite.

^d L'éruption cutanée englobe l'acné, l'acné nécrotique (varioloforme), la dermatite acnéiforme, l'eczéma, l'érythème, la folliculite, l'éruption cutanée, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculopapuleuse et l'exfoliation cutanée.

^e Le périonyxis englobe les troubles unguéaux, l'onycholyse et le périonyxis.

^f La sécheresse cutanée englobe la sécheresse cutanée et la xérodémie.

Autres renseignements sur certains effets indésirables

Éruption cutanée

Dans l'étude SOHO-01 (groupe D), des éruptions cutanées d'origine médicamenteuse (terme collectif) ont été signalées chez 71,6 % des patients traités par HYRNUO et elles étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 : 56,8 %; grade 2 : 14,8 %). Aucun cas d'éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été signalé. Il n'y a pas eu de réduction de la dose, d'interruption du traitement, ni d'abandon de celui-ci pour cause d'éruption cutanée.

Étude SOHO-01 (groupe E)

L'innocuité d'HYRNUO a été évaluée chez 55 patients atteints d'un CPNPC avancé caractérisé par des mutations activatrices du gène *HER2 (ERBB2)*, qui avaient déjà suivi un traitement à action générale et chez une progression de la maladie avait été objectivée malgré un traitement par un conjugué anticorps-médicament (CAM) ciblant le récepteur HER2 et qui prenaient HYRNUO à raison de 20 mg 2 fois par jour (groupe E). Le profil d'innocuité global d'HYRNUO au sein du groupe E était comparable à celui décrit ci-dessus pour le groupe D.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici les effets indésirables d'importance clinique survenus chez < 10 % des patients qui ont reçu HYRNUO dans le cadre de l'étude SOHO-01 (groupe D) :

- affections cardiaques : arythmie cardiaque^a;
- affections oculaires : toxicité oculaire^b;
- affections gastro-intestinales : douleur abdominale^c;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue^d;
- investigations : augmentation de la lipase, augmentation de la créatininémie;
- troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire.
 - a. L'arythmie cardiaque englobe l'arythmie, le bloc auriculoventriculaire complet, l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, la bradycardie sinusale, la tachycardie sinusale, les extrasystoles supraventriculaires, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie.
 - b. La toxicité oculaire englobe les microkystes épithéliaux cornéens, la sécheresse oculaire, la toxicité oculaire, la baisse de l'acuité visuelle et la xérophtalmie.
 - c. La douleur abdominale englobe le ballonnement abdominal, la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.
 - d. La fatigue englobe l'asthénie et la fatigue.

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

Conclusions des études cliniques

Les résultats anormaux aux examens de laboratoire observés dans l'étude SOHO-01 (groupe D) sont résumés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire qui se sont détériorés par rapport au départ dans l'étude SOHO-01 (groupe D)

Paramètres biochimiques (% d'échantillons évalués)	Groupe D (HYRNUO) de l'étude SOHO-01 N = 81 ^a , n (%)	
	Tous les grades ^b	Grade 3 ou 4
Paramètres hématologiques		
Anémie	37 (46,3 %)	1 (1,3 %)
Baisse du nombre de lymphocytes	19 (31,1 %)	4 (6,6 %)
Baisse du nombre de globules blancs	17 (21,5 %)	1 (1,3 %)
Paramètres biochimiques		
Augmentation de la lipase	40 (51,3 %)	10 (12,8 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	37 (46,3 %)	4 (5,0 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	33 (41,3 %)	4 (5,0 %)
Hypokaliémie	33 (41,3 %)	8 (10,0 %)
Hypomagnésémie	33 (41,3 %)	0
Hypoalbuminémie	26 (32,5 %)	2 (2,5 %)
Hyperglycémie ^c	25 (32,5 %)	1 (1,3 %)
Augmentation de la créatinine	26 (32,5 %)	0
Augmentation de l'amylase sérique	25 (32,1 %)	1 (1,3 %)
Hypocalcémie	23 (28,8 %)	1 (1,3 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline	21 (26,3 %)	0
Hyponatrémie	21 (26,3 %)	0
Hypertriglycéridémie	20 (25,0 %)	0
Augmentation de la bilirubinémie	10 (12,5 %)	0

^a Le dénominateur utilisé pour le calcul du taux a varié entre 61 et 80 en fonction du nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le début du traitement.

^b Grade établi selon la version 5 des CTCAE du NCI à partir de valeurs numériques exclusivement

^c Grade établi selon la version 4.03 des CTCAE du NCI à partir de valeurs numériques exclusivement

9 Interactions médicamenteuses

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'HYRNUO avec les risques comportementaux individuels (p. ex. consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le [Tableau 6](#) sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament administré en concomitance	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effets d'autres produits médicinaux sur le sévabertinib			
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, clarithromycine, kétoconazole, cobicistat, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir)	EC	L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes d'itraconazole (200 mg) et de sévabertinib (10 mg) a accru l'exposition au sévabertinib : l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} moyennes de ce dernier étaient respectivement 2,3 et 1,6 fois plus élevées que celles mesurées quand il est administré seul.	L'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée pendant le traitement par HYRNUO. Si ce traitement concomitant est inévitable, il faut modifier la dose d'HYRNUO recommandée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Modifications de la dose en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4).
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine)	C	L'exposition au sévabertinib peut augmenter en cas d'administration concomitante de ce médicament avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les données cliniques sont limitées sur les effets de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de sévabertinib sur la concentration plasmatique de ce dernier.	Il est recommandé de surveiller étroitement les patients en vue de déceler le moindre effet indésirable.
Faibles inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. fosaprèpitant)	popPK	Il ressort d'une analyse pharmacocinétique de population que l'utilisation concomitante du sévabertinib et d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (et de la P-gp) n'a aucune conséquence.	HYRNUO peut être administré en concomitance avec un inhibiteur faible du CYP3A4, car il n'y aura pas d'interactions d'importance clinique entre eux.

<p>Inducteurs puissants du CYP3A4 – et de la P-gp (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, rifampicine)</p>	<p>EC</p>	<p>L'administration concomitante de multiples doses de carbamazépine (600 mg) et de sévabertinib (40 mg) s'est traduite par une diminution de 79 % de l'ASC moyenne de ce dernier et par une diminution de 57 % de sa C_{max}.</p>	<p>L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée pendant le traitement par HYRNUO, puisqu'une diminution de la concentration plasmatique du sévabertinib devrait se traduire par une diminution de l'efficacité de ce médicament.</p> <p>Il faut envisager l'utilisation concomitante d'un autre produit médicinal qui n'est pas susceptible d'induire l'activité du CYP3A4 ou dont les effets inducteurs sont moindres.</p>
<p>(Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP (p. ex. danicopan)</p>	<p>T</p>	<p><i>In vitro</i>, le sévabertinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la BCRP (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>; protéine de résistance au traitement du cancer du sein).</p> <p>Il ne devrait pas y avoir d'interactions d'importance clinique entre les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP et le sévabertinib, étant donné la grande perméabilité au sévabertinib et le fait que son excrétion sous forme inchangée est limitée.</p>	<p>Si HYRNUO est administré en même temps qu'un inhibiteur de la P-gp ou de la BCRP, il ne devrait pas y avoir d'interactions d'importance clinique entre eux.</p>
<p>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), antagonistes des récepteurs H₂ et antiacides à action local (p. ex. ésoméprazole)</p>	<p>EC</p>	<p>L'administration d'ésoméprazole (40 mg) et de sévabertinib (20 mg) avec un repas pauvre en matières grasses et en calories n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur l'exposition au sévabertinib (diminution de 10 % de l'ASC moyenne).</p>	<p>HYRNUO peut être administré en concomitance avec des agents réducteurs de l'acidité gastrique.</p>
<p>Effets du sévabertinib sur d'autres produits médicinaux</p>			
<p>Substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide,</p>	<p>EC</p>	<p>Le sévabertinib est un faible inhibiteur du CYP3A4.</p> <p>L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de sévabertinib (20 mg 2 fois par jour) et de midazolam a accru l'exposition au midazolam : l'ASC et la C_{max} moyennes de ce dernier</p>	<p>Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec HYRNUO, il faut suivre les recommandations qui figurent dans les renseignements thérapeutiques sur les substrats sensibles du CYP3A4 dotés d'une marge thérapeutique étroite.</p>

quinidine, sirolimus, tacrolimus)		<p>étaient respectivement 1,95 et 1,8 fois plus élevées que celles mesurées quand il est administré seul.</p> <p>En cas d'utilisation concomitante d'HYRNUO et de substrats sensibles du CYP3A4, la concentration plasmatique de ces derniers peut augmenter.</p>	
Substrats du CYP1A1 (p. ex. riociguat, granisétron)	T	<p><i>In vitro</i>, le sévabertinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 à des concentrations d'importance clinique.</p> <p>L'administration concomitante d'HYRNUO et de substrats du CYP1A1 peut se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique de ces derniers.</p>	En cas d'administration concomitante avec HYRNUO, il faut suivre les recommandations qui figurent dans les renseignements thérapeutiques sur ces substrats.
Substrats de la P-gp (p. ex. étéxilate de dabigatran, digoxine)	EC	<p>Le sévabertinib est un inhibiteur de la P-gp.</p> <p>L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de sévabertinib (20 mg 2 fois par jour) et d'étexilate de dabigatran a accru l'exposition à ce dernier : son ASC moyenne était 1,4 fois plus élevée que celle mesurée quand il est administré seul (sa C_{max}, elle, est demeurée inchangée).</p> <p>En cas d'utilisation concomitante d'HYRNUO et de substrats sensibles de la P-gp, la concentration plasmatique de ces derniers peut augmenter.</p>	Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec HYRNUO, il faut suivre les recommandations qui figurent dans les renseignements thérapeutiques sur les substrats sensibles de la P-gp dotés d'une marge thérapeutique étroite.
Substrats de la BCRP (p. ex. rosuvastatine, méthotrexate, atorvastatine)	EC	<p>Le sévabertinib est un inhibiteur de la BCRP.</p> <p>L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de sévabertinib (20 mg 2 fois par jour) et de rosuvastatine a accru l'exposition à la rosuvastatine : l'ASC et la C_{max} moyennes de cette dernière étaient respectivement 1,3 et 1,4 fois plus élevées que</p>	Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec HYRNUO, il faut suivre les recommandations qui figurent dans les renseignements thérapeutiques sur les substrats sensibles de la BCRP.

		celles mesurées quand elle est administrée seule. En cas d'utilisation concomitante d'HYRNUO et de substrats sensibles de la BCRP, la concentration plasmatique de ces derniers peut augmenter.	
Substrats de MATE1 et de MATE2K (p. ex. metformine, cisplatine)	T	<i>In vitro</i> , à des concentrations d'importance clinique, le sévabertinib est un inhibiteur des protéines MATE1 et MATE2K (MATE pour <i>Multidrug and Toxin Extrusion</i> ; protéines d'extrusion de multiples médicaments et de toxines). L'administration concomitante d'HYRNUO et de substrats de ces transporteurs peut influencer sur la clairance rénale de ceux-ci.	En cas d'administration concomitante avec HYRNUO, il faut suivre les recommandations qui figurent dans les renseignements thérapeutiques sur ces substrats.

Légende : C = étude de cas; C_{max} = concentration plasmatique maximale atteinte par le médicament après son administration; EC = essai clinique; popPK = modélisation pharmacocinétique de la population; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicament-aliment importante n'a été observée, mais pour des questions d'innocuité/de tolérabilité, il faut prendre le sévabertinib avec des aliments, comme le mentionne la section [4.4 Administration](#). Le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont à proscrire, car ils peuvent aussi faire augmenter la concentration plasmatique du sévabertinib.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Hypericum perforatum (un inducteur du CYP3A4), aussi appelé *millepertuis commun*, est à éviter, car il peut réduire la concentration plasmatique du sévabertinib.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le sévabertinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) mutant.

In vitro, le sévabertinib a inhibé la phosphorylation du récepteur HER2 et de l'EGFR mutant, et réduit de ce fait la signalisation en aval. Selon les analyses d'immunocytochimie, le sévabertinib a inhibé la prolifération de cellules tumorales surexprimant le récepteur HER2 de type sauvage ou porteuses de mutations du gène *HER2*.

In vivo, le sévabertinib a exercé une activité antitumorale sur des modèles murins (souris) de xénogreffes sous-cutanées de CPNPC humain porteur d'une mutation activatrice dans l'exon 20 (YVMA) du gène *HER2*.

10.2 Pharmacodynamie

L'augmentation de l'exposition au sévabertinib, administré à une dose quotidienne totale comprise entre 10 et 80 mg (de 0,25 à 2 fois la posologie recommandée), a été associée à une incidence accrue de diarrhée (y compris d'épisodes de grade 3) et d'éruption cutanée.

On n'a pas décelé de variation marquée (> 20 ms) de l'intervalle QTcF moyen par rapport au départ chez les patients qui ont reçu par voie orale des doses de sévabertinib pouvant être jusqu'à 2 fois plus élevées que la dose quotidienne totale recommandée.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib ont été établis chez des patients atteints d'un CPNPC avancé caractérisé par des mutations activatrices du gène *HER2 (ERBB2)* ou du gène *EGFR* et chez des sujets sains.

Chez les patients atteints d'un CPNPC avancé, l'augmentation de l'exposition au sévabertinib est proportionnelle à la dose administrée, lorsque celle-ci est comprise entre 10 et 80 mg par jour.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus avec une dose unique de 20 mg chez des patients atteints d'un CPNPC avancé caractérisé par des mutations activatrices du gène *HER2 (ERBB2)* ou du gène *EGFR*

	C_{max} (mcg/L) MG (min.-max.)	T_{max} (h) Médiane (min.-max.)	t_½ (h) MG (min.-max.)	ASC₀₋₁₂ (mcg*h/L) MG (min.-max.)	Cl/F (L/h) MG (min.-max.)	Vz/F (L) MG (min.-max.)
20 mg 2 fois par jour	718 (159-2110)	2,02 (0,500-8,15)	5,48 (2,59-8,96)	4 250 (1 100- 16 600)	3,56 (0,944-12,5)	28,1 (12,2-99,4)

ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale atteinte par le médicament après son administration; Cl/F = clairance plasmatique apparente du médicament; MG = moyenne géométrique; t_½ = demi-vie; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; Vz/F = volume de distribution apparent

Absorption

Lorsqu'il a été administré par voie orale à des patients atteints d'un CPNPC avancé à raison de 20 mg 2 fois par jour avec des aliments, le sévabertinib a atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en 2 heures environ.

La concentration plasmatique du sévabertinib a atteint l'état d'équilibre en l'espace de 3 jours, et le rapport d'accumulation moyen était de 1,65 après l'administration continue de ce médicament par voie orale à raison de 20 mg 2 fois par jour avec des aliments.

La moyenne géométrique (coefficient de variation [CV]) de la C_{max} était de 902 ng/ml (44,9 %), et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps mesurée jusqu'à 12 heures après administration (ASC_{0-12h}) était de 6640 ng*h/ml (50,2 %) à l'état d'équilibre.

Effets des aliments

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration du sévabertinib (20 mg) après un repas pauvre en matières grasses et en calories ou riche en matières grasses et en calories a réduit l'ASC_i du médicament d'environ 16,1 % et 27,6 %, respectivement et sa C_{max} de 27,8 % et de 55,7 %, respectivement, comparativement à son administration à jeun. Le T_{max} a été retardé d'environ 1 à 2 h avec un repas pauvre en matières grasses, et d'environ 1 à 4 h avec un repas riche en matières grasses. Dans les études cliniques, le sévabertinib a été administré avec des aliments.

Distribution

La moyenne géométrique (CV) du volume apparent de distribution (V_z/F) était de 28,1 L (42,2 %).

Le taux de liaison du sévabertinib aux protéines plasmatiques humaines, qui était de 95,3 % *in vitro*.

Le rapport entre les concentrations sanguine et plasmatique était de 0,61.

Métabolisme

Le sévabertinib subit principalement un métabolisme oxydatif médié par la CYP3A4, et dans une moindre mesure par la CYP1A1, ainsi qu'une glucuroconjugaison médiée par les isoenzymes du système UGT.

Élimination

La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination du sévabertinib est d'environ 5 à 6 heures chez les patients atteints d'un CPNPC avancé.

La clairance apparente (Cl/F) du sévabertinib était de 3,6 L/h (CV : 55,2 %) après l'administration orale de ce médicament.

Après l'administration orale du sévabertinib, 83,6 % de la dose a été excrétée dans les fèces, et moins de 11 %, dans l'urine (principalement sous la forme de métabolites). Moins de 2 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants et adolescents

Aucune étude visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib chez les personnes de moins de 18 ans n'a été menée.

- Personnes âgées

L'ASC du sévabertinib observée chez les patients âgés de ≥ 65 ans était semblable à celle observée chez les patients plus jeunes (< 65 ans).

- Sexe

Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib en fonction du sexe n'a été observée.

- Origine ethnique

Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib en fonction de l'origine ethnique (patients blancs, asiatiques ou noirs) n'a été observée.

- Insuffisance hépatique

D'après les données cliniques disponibles et celles d'une analyse pharmacocinétique de population sur le CPNPC avancé, les taux d'exposition au sévabertinib observés chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la LSN, quel que soit le taux d'AST) et chez des patients ayant une fonction hépatique normale étaient similaires.

Les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib n'ont pas été évalués chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale de $> 1,5$ à $\leq 3 \times$ la LSN, quel que soit le taux d'AST) ou grave (bilirubine totale $> 3 \times$ la LSN, quel que soit le taux d'AST) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Insuffisance hépatique](#)).

- Insuffisance rénale

D'après les données cliniques disponibles et celles d'une analyse pharmacocinétique de population sur le CPNPC avancé, les taux d'exposition au sévabertinib observés chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe = 60 à 89 ml/min) ou modérée (DFGe = 30 à 59 ml/min) et chez des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min) étaient similaires.

Les paramètres pharmacocinétiques du sévabertinib n'ont pas été évalués chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 ml/min).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 et 30 °C.

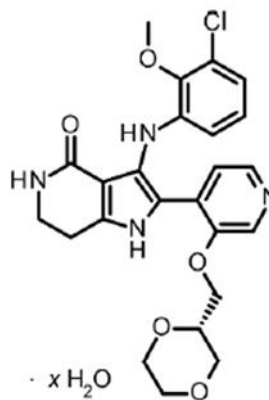
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	sévabertinib
Nom chimique :	3-(3-chloro-2-méthoxyanilino)-2-{3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylméthoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tétrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one hydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O ₅ (anhydre) 484,93 g/mol (anhydre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	La substance médicamenteuse se présente sous la forme d'une poudre blanche ou blanc cassé tirant sur le jaune ou le rose, isolée sous forme d'hydrate de sévabertinib non stœchiométrique. Il est légèrement soluble dans les solutions aqueuses ayant un pH de 2 et pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses ayant un pH de 4,5 ou plus.
-------------------------------	---

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le CPNPC; mutations activatrices du DTK du gène *HER2 (ERBB2)*

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a (n)	Âge (tranche)	Sexe (femmes/hommes)
SOHO-01 ^b (étude 21607)	Étude de phase I/II ouverte, multicentrique et multicohorte, sans répartition aléatoire et à un seul groupe	20 mg d'HYRNUO 2 fois par jour par voie orale jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables	Groupe D : n = 73 Groupe E : n = 52	Groupe D : 59 ans (29-77 ans) Groupe E : 65 ans (35-91 ans)	Groupe D : 47/26 Groupe E : 35/17

^a Mutations activatrices du DTK du gène *HER2 (ERBB2)*

^b Date limite de collecte des données : 14 octobre 202

L'efficacité et l'innocuité d'HYRNUO (sévocabertinib) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique ouverte, multicentrique et multicohorte, qui comptait un seul groupe de traitement (étude SOHO-01). Cette étude a été menée auprès d'adultes qui étaient atteints d'un CPNPC avancé caractérisé par des mutations activatrices du gène *HER2 (ERBB2)* et qui avaient un indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. La population de l'analyse primaire de l'efficacité (groupe D) englobait 81 patients qui avaient déjà suivi un traitement à action générale, mais qui n'avaient jamais reçu de traitement ciblant les mutations activatrices du gène *HER2*. La population de l'analyse complémentaire de l'efficacité (groupe E) comptait 55 patients qui avaient déjà suivi un traitement à action générale et chez qui une progression de la maladie avait été objectivée malgré un traitement par un CAM ciblant le récepteur *HER2*. L'efficacité a été évaluée chez 73 patients du groupe D et 52 patients du groupe E porteurs de mutations activatrices du DTK du gène *HER2 (ERBB2)*.

La recherche de mutations activatrices du gène *HER2 (ERBB2)* a été effectuée avant le recrutement, par des laboratoires locaux, à partir d'échantillons de tissu tumoral ou de plasma. Les patients porteurs de métastases cérébrales stables, asymptomatiques et traitées pouvaient être admis à l'étude. En revanche, ceux qui avaient des métastases symptomatiques dans le système nerveux central (SNC), une maladie cardiaque d'importance clinique et des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été exclus de l'étude.

Voici un résumé des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients du groupe D porteurs de mutations activatrices du DTK du gène *HER2 (ERBB2)* : ces patients avaient un âge médian de 59 ans (min.-max. : 29-77 ans), et 64 % d'entre eux étaient des femmes. Ils étaient

^a Mutations activatrices du DTK du gène *HER2 (ERBB2)*

^b Date limite de collecte des données : 14 octobre 202

répartis comme suit selon leur origine ethnique : 70 % d'Asiatiques, 23 % de Blancs, 1,4 % de Noirs et 5,5 % d'origine non déclarée. Ils avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (37 %) ou 1 (63 %). Pour ce qui est des antécédents tabagiques, 65,8 % n'avaient jamais fumé de leur vie, 30,1 % étaient d'anciens fumeurs et 4,1 % fumaient encore. La majorité (90,4 %) avait une maladie de stade IV, 19,2 % étaient porteurs de métastases cérébrales stables, et le CPNPC de 95,9 % de ces patients était classé parmi les adénocarcinomes d'un point de vue histologique. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (min.-max. : 1-8) : 94,5 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de sel de platine, 72,6 %, une immunothérapie, et 69,9 %, une association de ces deux modalités. Enfin, on a décelé une insertion Y772 A775dup (YVMA) dans l'exon 20 chez 67,1 % des patients.

Les principaux critères d'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) confirmée et la durée de la réponse (DR), qui ont fait l'objet d'une évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII) selon la version 1.1. des critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement (critères RECIST, v1.1). La limite inférieure du TRO qui était jugée d'importance clinique et qui correspondait par définition au seuil de signification statistique pour la réponse était de 30 %. Le TRO correspondait par définition à la proportion des patients chez qui la meilleure réponse globale était une réponse complète (RC) confirmée ou une réponse partielle (RP) confirmée.

Groupe D de l'étude SOHO-01 (population de l'analyse primaire de l'efficacité)

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus par les patients du groupe D de l'étude SOHO-01 sont indiqués dans le [Tableau 9](#).

Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité obtenus dans le groupe D de l'étude SOHO-01^a; patients porteurs de mutations activatrices du DTK du gène *HER2* (*ERBB2*)

Paramètres d'efficacité	Groupe D N = 73
Taux de réponse objective (TRO) confirmée^{b,c} (IC à 95 %)	65,8 % (53,7-76,5 %)
Réponse complète (RC)	1,4 %
Réponse partielle (RP)	64,4 %
Durée de la réponse (DR)^a	N = 48
Médiane, mois ^d (IC à 95 %)	6,8 (5,2-NE)
DR ≥ 6 mois ^e , n (%)	27,1 %

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

^a À la date limite de collecte des données (14 octobre 2024)

^b Calcul de l'IC à 95 % du TRO selon la méthode de Clopper-Pearson

^c Évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII)

^d Estimations établies selon la méthode de Kaplan-Meier

^e Proportion observée de patients chez qui la DR était supérieure à la période d'évaluation

Le taux de maîtrise de la maladie (TMM), calculé à partir de la proportion de patients chez qui la meilleure réponse globale confirmée avait été une RC, une RP ou une maladie stable pendant les 12 premières semaines ayant suivi l'administration de la 1^{re} dose du traitement à l'étude à tout le moins, a été de 82,2 % (IC à 95 % : 71,5-90,2 %). Des résultats relatifs à l'efficacité comparables ont été observés dans les sous-groupes du groupe D, y compris pour les groupes définis en fonction du traitement antérieur, de la présence de métastases cérébrales et de l'âge.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Lors d'études de toxicologie à doses répétées menées chez le rat et le macaque de Buffon, le sévabertinib a eu des effets indésirables proportionnels à la dose administrée, lesquels touchaient principalement le tube digestif, le tissu épithélial et les muqueuses et le thymus; des altérations du foie ont également été observées chez les macaques femelles. Dans les études de toxicologie qui ont été menées chez le rat et chez le macaque de Buffon et qui ont duré jusqu'à 13 semaines, les principales anomalies observées ont été la diminution du poids corporel et la diarrhée, et ce, à une dose associée à un taux d'exposition correspondant à > 0,4 fois celui observé chez l'humain à la dose de 20 mg 2 fois par jour (d'après l'ASC totale). Les examens histopathologiques effectués chez le rat ont mis en évidence des processus atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératifs dans les tissus épithéliaux et les muqueuses (tissu gastro-intestinal, tissu cutané dans une moindre mesure). Des altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives ont également été observées dans la muqueuse gastro-intestinale des macaques. Ces anomalies gastro-intestinales et cutanées se sont révélées largement réversibles au cours des 2 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. On a observé une atrophie thymique chez les macaques mâles et femelles, ainsi que l'accumulation de graisses dans le foie des macaques femelles, à un taux d'exposition correspondant à > 0,10 fois celui noté chez l'humain (d'après l'ASC obtenue à la dose de 20 mg 2 fois par jour).

Génotoxicité

Le sévabertinib ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) *in vitro*. Il ne s'est pas non plus révélé clastogène dans un test du micronoyau *in vitro* ni dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le sévabertinib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Chez des modèles murins (souris), une déplétion des récepteurs HER2/EGFR ou une perturbation des voies de signalisation de ces récepteurs ont démontré que ces voies jouent un rôle crucial dans les processus qui sous-tendent la reproduction et le développement, notamment l'implantation des blastocystes, le développement du placenta ainsi que la survie et le développement embryofœtaux/postnatals.

Dans les études sur le développement embryofœtal, des rates gravides ont reçu par voie orale des doses de sévabertinib pendant l'organogenèse (des jours 6 à 17 de la gestation). Le sévabertinib a entraîné une toxicité maternelle (perte de poids, diminution de la prise de poids, diminution de la consommation alimentaire et diarrhée) lorsqu'il a été administré à raison de ≥ 7 mg/kg/jour, soit un taux d'exposition 0,22 fois supérieur à celui observé chez l'humain d'après l'ASC obtenue à la dose de 20 mg 2 fois par jour. Les effets sur les fœtus comprenaient une diminution significative du poids fœtal et du poids du placenta, qui s'est traduite par une diminution du poids de l'utérus gravide. Les études

pivots sur le développement embryofœtal menées chez des rates gravides ont révélé une diminution du poids des fœtus (chez les deux sexes pris ensemble et chez chacun des sexes pris isolément) et une diminution du poids de l'utérus gravide suivant l'administration de doses ≥ 6 mg/kg/jour (taux d'exposition 0,2 fois supérieur à celui observé chez l'humain d'après l'ASC obtenue avec la dose recommandée).

Lors d'une épreuve sur cellules souches pluripotentes humaines, le sévabertinib s'est révélé tératogène; il a entraîné une diminution (proportionnelle à sa concentration) des marqueurs de différenciation des cardiomyocytes et des hépatocytes.

Après l'administration de sévabertinib radiomarqué à des rates en lactation, cet agent ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait. La concentration de sévabertinib était de 13 à 26 fois plus élevée dans le lait que dans le plasma. À peu près 1,3 % de la dose de sévabertinib administrée a été excrétée dans le lait.

Aucune étude axée sur la fertilité n'a été réalisée.

Toxicologie particulière

In vitro, le sévabertinib a inhibé les canaux potassiques hERG lorsque sa fraction libre a atteint une concentration plasmatique d'importance clinique. *In vivo*, une repolarisation ventriculaire tardive (allongement de l'intervalle QTc) a été observée chez des chiens qui étaient munis d'appareils de télémétrie et qui avaient reçu une dose de sévabertinib associée à un taux d'exposition à peu près 12 fois supérieur à celui observé chez l'humain à la dose de 20 mg 2 fois par jour (d'après la C_{max} de la fraction libre à l'état d'équilibre).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrHYRNUO^{MC}

comprimés de sévabertinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **HYRNUO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**HYRNUO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert HYRNUO :

Pour l'indication/les indications ci-dessous, HYRNUO a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- HYRNUO est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC) lorsque :
 - le cancer est caractérisé par une mutation (altération) d'un gène appelé « *HER2* » (de l'anglais *human epidermal growth factor*; facteur de croissance épidermique humain);
 - le cancer s'est propagé à d'autres parties de votre corps;
 - le cancer ne peut être retiré par chirurgie;
 - vous avez déjà reçu un autre traitement contre le cancer.

Votre professionnel de la santé effectuera un test afin de s'assurer que le traitement par HYRNUO vous convient.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne HYRNUO :

HYRNUO appartient à une classe de médicaments contre le cancer appelés « inhibiteurs de protéine kinase ».

La protéine HER2 est une protéine kinase présente à la surface de certaines cellules. Elle est fabriquée dans l'organisme par le gène *HER2*, qui aide à réguler la croissance et la division des cellules saines.

En cas d'altération du gène *HER2*, les cellules peuvent produire des protéines HER2 anormales. Ces protéines ne régulent plus la croissance cellulaire, ce qui peut mener à l'apparition d'un cancer.

Comme HYRNUO bloque l'activité de ces protéines anormales, il peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer. Il peut aussi contribuer à réduire la taille du cancer.

Les ingrédients d'HYRNUO sont :

Ingrédient médicamenteux : sévabertinib

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, macrogol 3350, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

HYRNUO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé à 10 mg

N'utilisez pas HYRNUO dans les cas suivants :

- allergie au sévabertinib, à tout autre ingrédient de ce médicament ou à tout composant du contenant (voir « **Les ingrédients d'HYRNUO sont** »).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HYRNUO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez de diarrhée récurrente;
- vous avez des troubles du foie;
- vous avez des troubles pulmonaires ou des troubles respiratoires autres que le cancer du poumon;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou tentez de concevoir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire.

Autres mises en garde

Diarrhée

Le traitement par HYRNUO peut provoquer une diarrhée. En cas de diarrhée (selles molles), il arrive que l'organisme perde de l'eau et des minéraux importants, ce qui peut mener à la déshydratation.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HYRNUO. Vous devriez avoir un médicament contre la diarrhée à votre disposition avant de commencer le traitement par HYRNUO.

Si vous avez la diarrhée pendant que vous prenez HYRNUO, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Buvez abondamment et prenez votre médicament contre la diarrhée dès que possible. Il est important de traiter la diarrhée rapidement.

Dans certains cas, votre professionnel de la santé décidera peut-être de réduire la dose d'HYRNUO, ou bien d'interrompre ou de cesser le traitement par ce médicament.

Troubles des yeux

HYRNUO peut causer des problèmes oculaires pouvant mener à une perte temporaire de la vue.

Si vous avez des problèmes aux yeux pendant votre traitement par HYRNUO, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez concevoir, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- Vous ne devez pas prendre HYRNUO pendant la grossesse. HYRNUO peut nuire à l'enfant à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir :
 - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant le début du traitement par HYRNUO.
 - Il faut éviter toute grossesse pendant le traitement par HYRNUO, car ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
 - Si vous concevez ou pensez être enceinte pendant votre traitement par HYRNUO, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé. Vous déterminerez ensemble si vous pouvez ou non poursuivre le traitement par HYRNUO.

Allaitement

- Si vous allaitez ou prévoyez le faire, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- HYRNUO pourrait être nocif pour le nourrisson que vous allaitez. On ne sait pas si HYRNUO passe dans le lait maternel.
- Il ne faut pas allaiter pendant le traitement par HYRNUO ni pendant la semaine qui suit la fin du traitement.

Contraception

Si vous êtes en âge de concevoir, vous devez utiliser une méthode de contraception très efficace pour éviter toute grossesse, et ce, pendant :

- le traitement par HYRNUO, et
- la semaine qui suit la fin du traitement.

Si vous êtes de sexe masculin et que votre partenaire pourrait concevoir, vous devez utiliser une méthode de contraception très efficace pour éviter toute grossesse, et ce, pendant :

- le traitement par HYRNUO, et
- la semaine qui suit la fin du traitement.

Si vous êtes de sexe masculin et que votre partenaire tombe enceinte – ou pourrait déjà l'être – pendant que vous prenez HYRNUO, avisez votre professionnel de la santé dès que possible.

Si vous êtes de sexe masculin et que votre partenaire est enceinte, utilisez des condoms pendant les relations sexuelles au cours du traitement par HYRNUO et pendant la semaine qui suit la fin du traitement. Cette précaution est importante, parce que HYRNUO passe dans le sperme et pourrait être nocif pour l'enfant à naître.

Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous conviendront à vous et à votre partenaire.

Troubles du foie

HYRNUO peut faire augmenter les taux sanguins de substances intervenant dans le fonctionnement du foie, ce qui peut avoir de graves conséquences. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant et pendant votre traitement par HYRNUO.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'atteinte du foie, tels que :

- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse);
- urine foncée;
- selles pâles;
- sensation de fatigue ou de faiblesse;
- nausées;
- vomissements;
- douleur dans la partie supérieure droite du ventre.

Troubles du pancréas

HYRNUO peut faire augmenter les taux de certaines substances intervenant dans le fonctionnement du pancréas (amylase et lipase). Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de votre pancréas avant et pendant votre traitement par HYRNUO.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'atteinte du pancréas, tels que :

- douleur dans le haut du ventre, qui peut s'étendre au dos ou s'aggraver lorsque vous mangez;
- perte de poids;
- nausées;
- vomissements.

Troubles des poumons

HYRNUO peut causer de graves troubles pulmonaires.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'atteinte pulmonaire pendant votre traitement par HYRNUO, tels que :

- toux;
- fièvre;
- essoufflement ou difficulté à respirer.

Surveillance et examens de laboratoire :

Le traitement par HYRNUO peut modifier les résultats des analyses sanguines. Le cas échéant, votre professionnel de la santé vous dira si vous avez besoin d'un autre traitement.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec HYRNUO :

- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques et bactériennes, dont clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, rifampicine et rifabutine ;
- médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/du sida, dont cobicistat, lopinavir/ritonavir et saquinavir/ritonavir;
- médicaments utilisés pour le traitement des crises épileptiques, dont carbamazépine, phénytoïne et midazolam;
- millepertuis commun (utilisé pour le traitement d'une humeur légèrement dépressive et d'une légère anxiété);
- médicaments utilisés pour le soulagement de la douleur, dont alfentanil et fentanyl;
- médicaments utilisés pour la prévention du rejet d'organe après une greffe, dont cyclosporine, sirolimus et tacrolimus;
- médicaments utilisés pour le traitement de la migraine, dont dihydroergotamine et ergotamine;
- pimozide (utilisé pour la maîtrise des tics moteurs ou verbaux);
- quinidine (utilisée pour le traitement des anomalies du rythme cardiaque);
- digoxine (utilisée pour le traitement des problèmes cardiaques);
- méthotrexate (utilisé pour le traitement de l'inflammation des articulations, d'une maladie de la peau appelée « psoriasis » et de certains types de cancer);
- médicaments utilisés pour le traitement d'un taux de cholestérol élevé, dont atorvastatine et rosuvastatine;
- riociguat (utilisé pour le traitement de l'hypertension [pression du sang élevée] dans les poumons);
- granisétron (utilisé pour la prévention des nausées et des vomissements);
- metformine (utilisée pour le traitement du diabète);
- cisplatine (utilisé pour le traitement de certains types de cancer);
- dabigatran (utilisé pour le traitement des caillots sanguins);
- pamplemousse et jus de pamplemousse.

Comment utiliser HYRNUO :

- Prenez HYRNUO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez les comprimés HYRNUO avec des aliments.
- Avalez ces comprimés entiers avec de l'eau. Il ne faut ni les mâcher, ni les casser, ni les écraser.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose d'HYRNUO, ne prenez pas de dose supplémentaire. Attendez l'heure prévue pour prendre la prochaine dose.

- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose d'HYRNUO, suspendre votre traitement ou y mettre fin, s'il y a lieu.
- Ne cessez pas de prendre HYRNUO et n'en modifiez pas la dose sans en parler à votre professionnel de la santé. Il est important de continuer à prendre HYRNUO pendant toute la durée indiquée par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Prenez 2 comprimés à 10 mg 2 fois par jour, soit 4 comprimés par jour en tout.

Ne prenez pas plus de 4 comprimés par jour.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop d'HYRNUO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose d'HYRNUO, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, pourvu que ce soit avant la prochaine dose prévue.

Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser l'oubli d'une dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'HYRNUO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez HYRNUO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- nausées associées ou non à des vomissements;
- plaies, inflammation ou ulcères dans la bouche;
- mal de ventre;
- rougeur ou irritation de la peau, ou bosses sur la peau;
- problèmes d'ongles, notamment :
 - ongles incarnés,
 - ongles qui se séparent de leur lit,
 - infection,
 - dédoublement,
 - changement de couleur;
- démangeaisons;
- peau sèche;
- perte d'appétit;
- perte de poids;
- baisse du nombre de globules rouges (anémie), qui pourrait entraîner :
 - une sensation de fatigue,
 - une pâleur,

- l'impression d'avoir le cœur qui bat vite;
- sensation de fatigue;
- chute des cheveux et/ou des poils;
- pieds et mains douloureux, rouges, gonflés ou qui pèlent.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée : selles molles		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : diarrhée, crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	
Fréquent			
Arythmie cardiaque (battements de cœur anormaux ou irréguliers) : battements de cœur irréguliers, essoufflement, douleur à la poitrine et étourdissements		✓	
Toxicité oculaire : sécheresse des yeux, vision brouillée, taches aveugles		✓	
Peu fréquent			
Troubles pulmonaires : toux, fièvre, essoufflement, difficulté à respirer		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver HYRNUO entre 15 et 30 °C.

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption.

Pour en savoir plus sur HYRNUO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>) ou peut être obtenu en téléphonant au Service de l'information médicale de Bayer, au 1-800-265-7382, ou envoyant un courriel à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Date d'approbation : 2026-01-29

© 2026, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc