

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Odomzo 200 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de sonidégib (sous forme de phosphate).

### Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 38,6 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule rose opaque contenant une poudre blanche à presque blanche avec des granulés, portant l'inscription « NVR » imprimée en noir sur la coiffe et « SONIDEGIB 200MG » imprimée en noir sur le corps de la gélule.

La gélule est de « taille 00 » (dimensions 23,3 x 8,53 mm).

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Odomzo est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Odomzo doit être uniquement prescrit par ou sous la surveillance d'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'indication autorisée.

### Posologie

La dose recommandée est de 200 mg de sonidégib par voie orale.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité non acceptable.

### Modifications de posologie en cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et d'effets indésirables d'ordre musculaire

Une interruption temporaire du traitement par Odomzo et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'élévation de la CPK et d'effets indésirables d'ordre musculaire.

Le tableau 1 résume les recommandations relatives à l'interruption du traitement par Odomzo et/ou à la réduction de la posologie dans la prise en charge des élévations symptomatiques de la CPK et des effets indésirables d'ordre musculaire (tels que myalgie, myopathie et/ou spasme).

**Tableau 1 Modifications de posologie et prise en charge recommandées lors d'élévation symptomatique de la CPK et d'effets indésirables d'ordre musculaire**

Sévérité de l'élévation de la CPK	Recommandations relatives aux modifications de posologie* et à la prise en charge
Grade 1 [Élévation de la CPK > LSN - 2,5 x LSN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre le traitement à la même dose et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale, puis tous les mois. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition.</li> <li>• Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté.</li> </ul>
Grade 2 <b>sans</b> insuffisance rénale (Cr sérique ≤ LSN) [Élévation de la CPK > 2,5 x LSN - 5 x LSN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale.</li> <li>• Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition. Une fois les symptômes disparus, reprendre le traitement à la même dose qu'antérieurement et mesurer le taux de CPK tous les mois par la suite.</li> <li>• Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté.</li> <li>• Si les symptômes réapparaissent, interrompre le traitement jusqu'à leur disparition. Réintroduire sonidégib à la dose de 200 mg tous les deux jours et suivre les mêmes recommandations de surveillance. Si les symptômes persistent malgré la prise du médicament un jour sur deux, envisager l'arrêt du traitement.</li> </ul>
Grade 3 ou 4 <b>sans</b> insuffisance rénale (Cr sérique ≤ LSN) [Grade 3 (élévation de la CPK > 5 x LSN - 10 x LSN)] [Grade 4 (élévation de la CPK > 10 x LSN)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition.</li> <li>• Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté.</li> <li>• Si la fonction rénale n'est <b>pas altérée</b> et que le taux de CPK redescend à sa valeur initiale, envisager la reprise du traitement à la dose de 200 mg tous les deux jours. Le taux de CPK doit être mesuré toutes les semaines pendant les 2 mois qui suivent la reprise du traitement par sonidégib, puis tous les mois.</li> </ul>

<p>Grade 2, 3 ou 4 avec insuffisance rénale (Cr sérique &gt; LSN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la fonction rénale <b>est altérée</b>, interrompre le traitement et s'assurer que le patient est bien hydraté, puis évaluer les autres causes secondaires de l'insuffisance rénale.</li> <li>• Surveiller les taux de CPK et de créatinine sérique toutes les semaines jusqu'au retour à leur valeur initiale. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition.</li> <li>• Si les taux de CPK et de créatinine sérique retrouvent leurs valeurs initiales, envisager la reprise du traitement à la dose de 200 mg tous les deux jours et mesurer le taux de CPK toutes les semaines pendant 2 mois, puis tous les mois ; sinon, arrêter le traitement définitivement.</li> </ul>
---	--

\* Les recommandations ci-dessus relatives aux modifications de posologie reposent sur les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03, mis au point par le National Cancer Institute (États-Unis). Les critères CTCAE constituent une classification standardisée des événements indésirables utilisée pour l'évaluation des médicaments anticancéreux.

Cr : créatinine ; LSN : limite supérieure de la normale

#### Autres modifications de posologie

La prise en charge d'effets indésirables sévères ou non tolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement (avec ou sans diminution de dose ultérieure) ou son arrêt.

Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il doit être envisagé, après la résolution de l'effet indésirable à un grade  $\leq 1$ , de reprendre Odomzo à la même dose.

Lorsqu'une diminution de la posologie est nécessaire, la dose doit être diminuée à 200 mg tous les deux jours. Si le même effet indésirable survient après avoir réduit la fréquence de prise à un jour sur deux et ne présente aucune amélioration, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par Odomzo.

En raison de la longue demi-vie de sonidégib, le plein effet d'une interruption de traitement ou d'un ajustement de la posologie sur plusieurs effets indésirables n'est attendu généralement qu'après quelques semaines (voir rubrique 5.2).

#### Durée du traitement

Dans les études cliniques, le traitement par Odomzo a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 3 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement, la durée optimale de traitement étant variable d'un patient à l'autre.

#### Populations particulières

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Sonidégib n'a pas fait l'objet d'une étude pharmacocinétique spécifique chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Sur la base des données disponibles, l'élimination de sonidégib par les reins est négligeable. Une analyse pharmacocinétique de population a révélé qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'avait pas d'effet significatif sur la clairance apparente (CL/F) de sonidégib, ce qui laisse penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients âgés de 65 ans ou plus laissent penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Odomzo chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'un carcinome basocellulaire n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Odomzo doit être administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Elles ne doivent pas être mâchées ou écrasées. Les gélules ne doivent pas être ouvertes en raison du risque de tératogénicité (voir rubrique 5.3).

Odomzo doit être pris au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant afin de prévenir l'augmentation du risque d'effets indésirables causée par une exposition plus élevée au sonidégib lorsqu'il est administré avec un repas (voir rubrique 5.2). En cas de vomissements au cours du traitement, aucune nouvelle prise n'est autorisée avant la prochaine dose prévue.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible, à moins que plus de six heures se soient écoulées depuis l'heure à laquelle elle aurait dû être prise ; dans ce cas, le patient doit attendre et prendre la prochaine dose prévue.

### **4.3 Contre-indications**

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

Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo (voir rubriques 4.4 et 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Effets indésirables d'ordre musculaire

Dans l'étude pivot de phase II, des cas de spasmes musculaires, de myalgie, de myopathie et d'élévations de la CPK ont été observés. La majorité des patients traités par Odomzo à raison de 200 mg par jour qui présentaient des élévations de la CPK de grade 2 ou supérieur ont manifesté des symptômes musculaires avant les élévations de la CPK. Chez la plupart des patients, une prise en charge appropriée a entraîné la disparition des symptômes musculaires et des élévations de la CPK.

Tous les patients démarrant un traitement par Odomzo doivent être informés du risque d'effets indésirables d'ordre musculaire, incluant la possibilité d'une rhabdomyolyse. Ils doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée survenant au cours du traitement par Odomzo ou leur persistance après l'arrêt du traitement.

Le taux de CPK doit être contrôlé avant le début du traitement, puis lorsque le contexte clinique le justifie, par exemple en cas de symptômes musculaires. Si une élévation cliniquement importante de la CPK est décelée, la fonction rénale doit être évaluée (voir rubrique 4.2).

Les recommandations relatives aux modifications de posologie ou à l'arrêt du traitement doivent être respectées (voir rubrique 4.2). La prise en charge d'une élévation de la CPK de haut grade au moyen de soins

de support, et notamment d'une hydratation appropriée, doit être envisagée conformément aux recommandations locales pour la pratique clinique.

L'apparition de tout symptôme musculaire doit être étroitement surveillée chez les patients qui utilisent Odomzo en association avec certains médicaments pouvant augmenter le risque potentiel de toxicité musculaire (par exemple, inhibiteurs du CYP3A4, chloroquine, hydroxychloroquine, fibrates, pénicillamine, zidovudine, niacine et inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) (voir rubrique 4.5).

Les patients atteints de troubles neuromusculaires (par exemple, myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, amyotrophie spinale) doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée en raison d'un risque accru de toxicité musculaire.

### Mort embryofœtale ou anomalies congénitales sévères

Odomzo peut entraîner la mort embryofœtale ou des anomalies congénitales sévères lorsqu'il est administré à une femme enceinte. En se basant sur son mécanisme d'action, dans les études menées chez l'animal, il a été montré que sonidégib avait des effets tératogènes et fœtotoxiques. Les femmes traitées par Odomzo ne doivent pas être enceintes ou débiter une grossesse au cours du traitement et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement.

### Critères de définition d'une femme en âge d'avoir des enfants

Le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo définit une femme en âge d'avoir des enfants comme une femme sexuellement mature qui :

- a eu une ou des menstruations au cours des 12 derniers mois ;
- n'a pas subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou qui ne présente pas de ménopause précoce permanente médicalement confirmée ;
- n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine ;
- est en aménorrhée à la suite d'un traitement anticancéreux, dont notamment un traitement par Odomzo.

### Conseils

#### *Pour les femmes en âge d'avoir des enfants*

Odomzo est contre-indiqué chez les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo. Une femme en âge d'avoir des enfants doit savoir que :

- Odomzo expose l'enfant à naître à un risque tératogène.
- Elle ne doit pas prendre Odomzo si elle est enceinte ou envisage une grossesse.
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif, réalisé par un professionnel de santé, dans les 7 jours précédant le début du traitement par Odomzo.
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif chaque mois pendant toute la durée du traitement, même en cas d'aménorrhée.
- Elle ne doit pas débiter une grossesse au cours du traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise.
- La femme en âge d'avoir des enfants doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces.
- Elle doit utiliser 2 méthodes de contraception recommandées (voir rubrique « Contraception » ci-dessous et rubrique 4.6) pendant toute la durée de son traitement par Odomzo, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence).
- Elle doit informer son professionnel de santé si l'un des événements suivants survient pendant le traitement et au cours des 20 mois qui suivent la dernière prise :
  - elle est enceinte ou pense, pour une raison quelconque, qu'elle pourrait l'être ;
  - elle n'a pas ses règles ;
  - elle cesse de recourir à la contraception, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence) ;
  - elle a besoin de changer de contraception.

- Elle ne doit pas allaiter durant son traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise.

#### Pour les hommes

Sonidégib peut passer dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, un patient de sexe masculin doit savoir que :

- Odomzo expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte.
- Il doit toujours utiliser le moyen de contraception recommandé (voir rubrique « Contraception » ci-dessous et rubrique 4.6).
- Il devra informer son professionnel de santé si sa partenaire débute une grossesse au cours de son traitement par Odomzo ou pendant les 6 mois qui suivent la dernière prise.

#### Pour les professionnels de santé

Les professionnels de santé doivent informer les patients de façon à ce qu'ils comprennent et acceptent toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse lors de la prise d'Odomzo.

### Contraception

#### Femme en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode hautement efficace et une méthode barrière de contraception, pendant toute la durée de leur traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

#### Hommes

Les patients de sexe masculin, même ceux ayant subi une vasectomie, doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible) lors de leurs rapports sexuels avec leur partenaire, et ce, pendant toute la durée de leur traitement par Odomzo et pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Test de grossesse

Pour les femmes en âge d'avoir des enfants, un test de grossesse doit être réalisé par un professionnel de santé dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement par Odomzo, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimale de 25 mUI/ml selon la disponibilité locale. En cas de grossesse, le traitement ne doit pas être instauré. En cas de grossesse survenant au cours du traitement, la prise d'Odomzo doit être arrêtée immédiatement (voir rubrique 5.3). Les patientes présentant une aménorrhée durant le traitement par Odomzo doivent continuer à réaliser des tests de grossesse mensuels pendant toute la durée du traitement.

### Restrictions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge d'avoir des enfants

La prescription initiale d'Odomzo et sa délivrance doivent avoir lieu dans les 7 jours qui suivent un test de grossesse négatif. Les prescriptions d'Odomzo doivent être limitées à 30 jours de traitement, une nouvelle prescription étant nécessaire pour poursuivre le traitement.

### Matériel éducatif

Afin d'aider les professionnels de santé et les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Odomzo, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira du matériel éducatif (Programme de Prévention de la Grossesse lors de la prise d'Odomzo) afin de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels liés à l'utilisation de ce médicament.

### Don de sang

Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas donner leur sang au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 20 mois après la fin du traitement.

### Don de sperme

Les patients de sexe masculin ne doivent pas donner leur sperme au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

### Fusion prématurée des épiphyses

Une fusion prématurée des épiphyses a été rapportée chez les patients pédiatriques exposés aux inhibiteurs de la voie Hedgehog (Hh). Dans certains cas, la fusion a progressé après une interruption des médicaments (voir rubrique 4.8).

### Interactions

Le traitement concomitant par des inducteurs puissants des CYP (par exemple, rifampicine, carbamazépine ou phénytoïne) doit être évité, car un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de sonidégib ne peut être exclu (voir aussi rubrique 4.5).

### Carcinome épidermoïde cutané (CEC)

Les patients atteints d'un CBC avancé présentent un risque accru de développer un CEC. Des cas de CEC ont été rapportés chez des patients atteints d'un CBC avancé traités par Odomzo. Il n'a pas été déterminé si la survenue de CEC était reliée au traitement par Odomzo. Par conséquent, tous les patients traités par Odomzo doivent faire l'objet d'une surveillance systématique et les CEC doivent être traités conformément au traitement de référence.

### Précautions supplémentaires

Les patients doivent être informés de ne jamais donner ce médicament à une autre personne. A la fin du traitement, la gestion par les patients de toute gélule non utilisée doit être réalisée immédiatement conformément à la réglementation en vigueur (par exemple en retournant les gélules à leur pharmacien ou médecin).

### Excipients

Les gélules d'Odomzo contiennent du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Sonidégib est principalement métabolisé par le CYP3A4, et l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter ou diminuer les concentrations de sonidégib de manière significative.

### Agents susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de sonidégib

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 800 mg de sonidégib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné une multiplication par 2,25 et 1,49 de l'ASC et de la  $C_{max}$  de sonidégib, respectivement, par rapport aux valeurs observées pour sonidégib seul. Une durée plus longue d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple plus de 14 jours) entraînera une modification plus importante de l'exposition au sonidégib d'après une simulation. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est nécessaire, la dose de sonidégib doit être diminuée à 200 mg tous les 2 jours. Les inhibiteurs de CYP3A4 sont, entre autres, le ritonavir, saquinavir, téli-thromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et néfazodone. L'apparition d'événements indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients recevant l'un de ces agents en association avec sonidégib.

### Agents susceptibles de diminuer la concentration plasmatique de sonidégib

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 800 mg de sonidégib et de rifampicine (600 mg par jour pendant 14 jours), un inducteur puissant du CYP3A, a entraîné une diminution de 72 % et 54 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  de sonidégib, respectivement, par rapport aux valeurs observées lorsque sonidégib a été administré seul. L'administration concomitante de sonidégib avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue la concentration plasmatique de sonidégib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, dont entre autres carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée. Si un inducteur puissant du CYP3A doit être utilisé de façon concomitante avec sonidégib, il faudra envisager d'augmenter la dose quotidienne de sonidégib à 400-800 mg. Sur la base des données pharmacocinétiques, cette dose de sonidégib devrait permettre de maintenir l'ASC dans l'intervalle observé sans les inducteurs lorsque le traitement concomitant par les inducteurs ne dure pas plus de 14 jours. Un traitement concomitant de longue durée avec des inducteurs n'est pas recommandé, car l'exposition au sonidégib diminuera ce qui pourrait compromettre son efficacité. En cas d'arrêt du traitement par l'inducteur puissant, la dose de sonidégib utilisée avant l'instauration du traitement par l'inducteur puissant doit être rétablie.

Les résultats issus des essais cliniques ont démontré une modification de l'exposition au sonidégib (diminution de 32 % et 38 % de l'ASC et de la  $C_{max}$ ) après l'administration concomitante d'une dose unique d'Odomzo 200 mg et de 40 mg par jour d'esoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) pendant 6 jours chez des sujets sains. Il n'est pas attendu que cette interaction soit cliniquement significative.

### Effets de sonidégib sur d'autres médicaments

Sonidégib est un inhibiteur compétitif du CYP2B6 et du CYP2C9 *in vitro*. Cependant, les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse chez des patients ayant un cancer ont démontré que l'exposition systémique au bupropion (un substrat du CYP2B6) et à la warfarine (un substrat du CYP2C9) n'était pas altérée par l'administration concomitante de sonidégib. Sonidégib est également un inhibiteur de la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ( $CI_{50} \sim 1,5 \mu M$ ). Les patients utilisant de façon concomitante des substrats du transporteur BCRP doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout effet indésirable. Les substrats du BCRP ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, méthotrexate, mitoxantrone, irinotecan, topotecan) doivent être évités.

### Agents susceptibles d'augmenter le risque d'effets indésirables d'ordre musculaire

Du fait de l'accumulation des effets toxiques, les patients traités par Odomzo qui prennent également des médicaments connus pour accroître le risque de toxicité musculaire peuvent être exposés à un risque accru de présenter des effets indésirables d'ordre musculaire. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et des adaptations posologiques doivent être envisagées en cas de symptômes musculaires.

Dans l'essai pivot de phase II, 12 (15,2 %) patients traités par Odomzo 200 mg ont pris des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase de façon concomitante (9 ont pris de la pravastatine et 3 ont pris des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase autres que la pravastatine, dont la rosuvastatine et la simvastatine). Parmi ces patients, 7 (58,3 %) ont présenté des symptômes musculaires allant jusqu'au grade 1 tandis que 43 (64,1 %) patients non traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont manifesté des symptômes allant jusqu'au grade 3. Aucun des patients traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'a présenté d'élévation de la CPK de grade 3 ou 4, contre 6 (9,0 %) patients non traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

### Interactions avec les aliments

La biodisponibilité de sonidégib augmente en présence d'aliments (voir rubrique 5.2). Odomzo doit être pris au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge d'avoir des enfants

Compte tenu du risque de mort embryofœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par sonidégib, les femmes traitées avec Odomzo ne doivent pas être enceintes ou débiter une grossesse au cours du traitement et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (voir rubrique 4.4).

Odomzo est contre-indiqué chez les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo (voir rubrique 4.3).

### En cas de grossesse ou d'absence de menstruations

Si la patiente débute une grossesse, n'a pas eu ses menstruations ou suspecte pour quelques raisons que ce soit qu'elle pourrait être enceinte, elle doit prévenir son médecin traitant immédiatement.

Une absence persistante de menstruations pendant le traitement par Odomzo doit être considérée comme une grossesse jusqu'à évaluation et confirmation médicales.

### Contraception chez les hommes et les femmes

#### Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent être capables de se conformer à des mesures de contraception efficaces. Elles doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode hautement efficace et une méthode barrière de contraception, et ce, pendant toute la durée du traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière dose. Les femmes en âge d'avoir des enfants dont les règles sont irrégulières ou absentes doivent suivre toutes les recommandations relatives aux mesures de contraception efficaces.

#### Hommes

Il n'a pas été déterminé si le sonidégib est présent dans le sperme. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant ou donner leur sperme au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. Afin d'éviter une exposition potentielle du fœtus durant la grossesse, les patients de sexe masculin, même ceux ayant subi une vasectomie, doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide si possible) lors de leurs rapports sexuels avec leur partenaire durant toute la durée du traitement par Odomzo et pendant les 6 mois qui suivent la dernière prise.

#### Les méthodes hautement efficaces recommandées sont les suivantes

- Stérilisation tubaire
- Vasectomie
- Dispositif intra-utérin (DIU)

#### Les méthodes barrière de contraception recommandées sont les suivantes

- Tout préservatif masculin (avec spermicide, si possible)
- Diaphragme (avec spermicide, si possible)

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sonidégib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes et fœtotoxiques (voir rubrique 5.3). Odomzo est contre-indiqué pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si sonidégib est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque d'effets indésirables graves, tel que des anomalies sévères du développement lié au sonidégib chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, les femmes ne doivent pas allaiter au cours de leur traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (voir rubrique 5.3).

## Fertilité

Les données provenant d'études chez les rats et les chiens montrent que la fertilité chez le mâle ou la femelle peut être compromise de manière irréversible par la prise d'un traitement avec Odomzo (voir rubrique 5.3). De plus, des aménorrhées ont été observées dans des études cliniques chez des femmes en âge d'avoir des enfants (voir rubrique 4.8). Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge d'avoir des enfants avant de démarrer le traitement par Odomzo.

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

Odomzo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'étude pivot de phase II a évalué la tolérance d'Odomzo chez un total de 229 patients adultes atteints d'un CBC localement avancé ou métastatique. Les patients ont été traités par Odomzo à la dose de 200 mg par jour (n = 79) ou à la dose de 800 mg par jour (n = 150). La durée médiane du traitement a été de 11,0 mois pour les patients traités par Odomzo à la dose recommandée de 200 mg (étendue : de 1,3 à 41,3 mois). Un décès est survenu au cours du traitement et un autre dans les 30 jours suivant la prise de la dernière dose chez un patient atteint d'un CBC métastatique et un autre patient atteint d'un CBC localement avancé, tous deux traités par Odomzo 200 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents, survenus chez au moins 10 % des patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivants : spasmes musculaires, alopecie, dysgueusie, fatigue, nausées, douleur musculo-squelettique, diarrhée, perte de poids, diminution de l'appétit, myalgie, douleur abdominale, maux de tête, douleur, vomissements et prurit.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents, survenus chez au moins 2 % des patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivants : fatigue, perte de poids et spasmes musculaires.

Parmi les effets indésirables rapportés (tableau 2), la fréquence était plus élevée chez les patients traités par Odomzo 800 mg que chez ceux traités par Odomzo 200 mg, sauf pour les douleurs musculo-squelettiques, la diarrhée, les douleurs abdominales, les maux de tête et le prurit. Ceci était également vrai pour les effets indésirables de grade 3 ou 4, sauf pour la fatigue.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors de l'étude clinique pivot de phase II (tableau 2) pour la dose recommandée sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 18. Dans chaque classe de systèmes d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2 Effets indésirables observés dans l'étude pivot de phase II**

<b>Classe principale de systèmes d'organe</b> Terme privilégié	<b>Fréquence, tous grades confondus</b> 200 mg
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent

<b>Affections du système nerveux</b>	
Dysgueusie	Très fréquent
Maux de tête	Très fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Nausées	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent
Vomissement	Très fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Constipation	Fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie	Très fréquent
Prurit	Très fréquent
Rash	Fréquent
Pilosité anormale	Fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Spasmes musculaires	Très fréquent
Douleur musculo-squelettique	Très fréquent
Myalgie	Très fréquent
Myopathie [fatigue musculaire et faiblesse musculaire]	Fréquent
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Aménorrhée*	Très fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue	Très fréquent
Douleur	Très fréquent
<b>Investigations</b>	
Perte de poids	Très fréquent
* Parmi les 79 patients recevant Odomzo 200 mg, 5 étaient des femmes en âge d'avoir des enfants. Parmi ces femmes, un cas d'aménorrhée a été observé chez 1 patiente (20%).	

#### Anomalies biologiques cliniquement significatives

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportées, avec une incidence d'au moins 5 %, survenues chez les patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivantes : augmentation de la lipase et augmentation de la CPK plasmatiques (tableau 3).

**Tableau 3 Anomalies biologiques\***

Analyses biologiques	Fréquence, tous grades confondus 200 mg
<b>Paramètres hématologiques</b>	
Diminution de l'hémoglobine	Très fréquent
Diminution du nombre de lymphocytes	Très fréquent
<b>Paramètres biochimiques</b>	
Augmentation de la créatinine sérique	Très fréquent
Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sérique	Très fréquent
Augmentation de la glycémie	Très fréquent
Augmentation de la lipase	Très fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	Très fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Très fréquent
Augmentation de l'amylase	Très fréquent
* Sur la base du plus mauvais résultat d'analyse observé après le traitement indépendamment de la valeur de référence, selon la classification CTCAE version 4.03.	

Description d'effets indésirables sélectionnésEffets indésirables d'ordre musculaire dont élévation de la CPK

La toxicité musculaire est l'effet indésirable le plus cliniquement significatif ayant été rapporté chez les patients traités par sonidégib et serait un effet de classe des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog (Hh). Dans l'étude pivot de phase II, les spasmes musculaires ont été les effets indésirables « d'ordre musculaire » les plus fréquents et ont été rapportés chez un nombre de patients moins élevé dans le groupe Odomzo 200 mg (54 %) que dans le groupe Odomzo 800 mg (69 %).

Une augmentation de grade 3 ou 4 de la CPK plasmatique a été rapportée chez 8 % des patients traités par Odomzo 200 mg. La majorité des patients présentant des élévations de la CPK de grade 2 ou supérieur ont développé des symptômes musculaires avant les élévations de la CPK. Chez ces patients, le délai d'apparition médian des augmentations du taux de CPK de grade 2 ou supérieur après le début du traitement par Odomzo était de 12,9 semaines (étendue : de 2 à 39 semaines) et le délai de résolution médian (retour à des valeurs normales ou de grade 1) était de 12 jours (étendue : de 8 à 14 jours).

Un patient traité par Odomzo 200 mg a présenté des symptômes musculaires et des élévations de la CPK supérieures à 10 x LSN nécessitant un remplissage vasculaire en perfusion intraveineuse, contre 6 patients traités par Odomzo 800 mg.

Dans l'étude pivot de phase II, aucun des cas rapportés de rhabdomyolyse n'a été confirmé (définie comme un taux de CPK > 10 fois supérieur au taux initial ou mesuré avant le début du traitement ou > 10 x LSN si aucun taux de référence n'est disponible plus une multiplication par 1,5 de la créatinine sérique par rapport au taux initial ou mesuré avant le début du traitement). Toutefois, un cas signalé chez un patient traité par Odomzo 800 mg dans le cadre d'une autre étude complémentaire a été confirmé.

Aménorrhée

Dans l'étude pivot de phase II, 2 (14,3 %) des 14 femmes en mesure de procréer ou en âge d'avoir des enfants, mais ayant fait subi d'une ligature des trompes ont eu une aménorrhée durant leur traitement par Odomzo 200 mg ou 800 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

L'évaluation de l'innocuité chez la population pédiatrique s'appuie sur les données de 16 adultes et de 60 patients pédiatriques de l'étude CLDE225X2104 et de 16 adultes et de 2 patients pédiatriques de l'étude CLDE225C2301. La durée moyenne d'exposition au sonidégib au cours de l'étude X2104 était de 97 jours (allant de 34 à 511 jours) pour les patients adultes et de 55 jours (allant de 2 à 289 jours) pour les patients

pédiatriques. La durée moyenne d'exposition au sonidégib au cours de l'étude C2301 était de 2,8 mois (allant de 0,4 à 33,2 mois) pour les patients adultes et de 3,5 mois (allant de 1,3 à 5,7 mois) pour les patients pédiatriques.

La toxicité du sonidégib telle qu'observée dans les études C2301 et X2104 chez l'adulte était conforme à la toxicité liée au traitement déjà connue rapportée chez les patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire. La toxicité associée à sonidégib rapportée chez les patients pédiatriques était similaire aux résultats rapportés chez les adultes, à l'exception d'une diminution de l'incidence de la toxicité musculaire (par ex., augmentations de la CK observées chez 16,7 % des patients pédiatriques versus 50 % des adultes de l'étude X2104) et de l'observation d'un effet sur le développement postnatal, particulièrement en cas d'exposition prolongée (rapporté comme des cas de trouble de la plaque épiphysaire de la phalange, condensation sous-chondrale au genou de la zone de la plaque de croissance, trouble physaire du fémur distal, chondropathie et dent fêlée).

#### Fusion prématurée des épiphyses

Trois cas (dont un de lésions cartilagineuses, un de trouble épiphysaire et un de fracture épiphysaire) de troubles au niveau du cartilage de croissance épiphysaire ont été rapportés chez les patients pédiatriques traités par sonidégib au cours des diverses études cliniques, mais un lien causal avec sonidégib ne peut être établi de façon concluante. Une fusion prématurée des épiphyses a été rapportée chez les patients pédiatriques exposés aux inhibiteurs de la voie Hh (Hedgehog). Odomzo ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques du fait que la sécurité et l'efficacité ne sont pas encore établies dans cette population.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

Dans les études d'escalade de dose, Odomzo a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 3000 mg une fois par jour. En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée afin de déceler tout événement indésirable et recevoir une prise en charge appropriée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XJ02

#### Mécanisme d'action

Sonidégib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog biodisponible oralement. Il se lie au récepteur Smoothed (Smo), une molécule analogue aux récepteurs couplés aux protéines G qui régule positivement la voie Hedgehog (Hh), et active finalement et libère les facteurs de transcription GLI (Glioma-Associated Oncogene) qui induisent la transcription des gènes cibles de Hh impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie. Une signalisation aberrante de la voie Hedgehog a été liée à la pathogenèse de plusieurs types de cancer, dont le carcinome basocellulaire (CBC). Sonidégib se liant à la molécule Smo, inhibe la signalisation Hh, ce qui bloque par conséquent la transduction du signal.

#### Effets pharmacodynamiques

L'analyse de la relation concentration plasmatique de sonidégib-intervalle QTc a montré que la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'augmentation de l'intervalle QTc à  $C_{max}$ , à l'état d'équilibre, était inférieure à 5 ms pour des doses quotidiennes de 800 mg, qui représentent une

exposition plasmatique 2,3 fois supérieure par rapport à la dose recommandée de 200 mg. Par conséquent, des doses thérapeutiques d’Odomzo ne devraient pas provoquer d’allongement cliniquement significatif de l’intervalle QTc. De plus, les concentrations plasmatiques de sonidégib supérieures à celles atteintes avec les doses thérapeutiques n’étaient pas associées à des arythmies ou des torsades de pointes menaçant le pronostic vital.

La réponse tumorale ne dépendait pas de la dose ou de la concentration plasmatique d’Odomzo pour des doses allant de 200 mg à 800 mg.

### Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle et portant sur deux paliers de dose (200 mg ou 800 mg une fois par jour) d’Odomzo a été menée chez 230 patients atteints d’un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) (n = 194) ou d’un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) (n = 36). Parmi les 230 patients, 16 avaient un diagnostic de syndrome de Gorlin (15 CBCla et 1 CBCm). Les patients adultes (âgés d’au moins 18 ans) atteints d’un CBCla ou d’un CBCm et non-candidats à la radiothérapie, la chirurgie ou d’autres traitements locaux ont été randomisés pour recevoir Odomzo à raison d’une dose quotidienne de 200 mg ou 800 mg jusqu’à la progression de la maladie ou la survenue d’une toxicité non acceptable.

Le critère d’évaluation principal de l’efficacité était le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) modifiés chez les patients atteints d’un CBCla et RECIST 1.1 chez les patients atteints d’un CBCm déterminé par revue centralisée. Les critères d’évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse, le délai d’obtention de la réponse tumorale et la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST modifiés chez les patients atteints d’un CBCla et RECIST 1.1 chez les patients atteints d’un CBCm déterminé par revue centralisée.

Pour les patients atteints d’un CBCla, la réponse globale composite évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) intégrait les examens IRM, les photographies cliniques numériques et les données histopathologiques, évalués de manière centralisée selon les critères RECIST modifiés. Pour le CBCla, des échantillons multiples ont été prélevés par ponction-biopsie chaque fois qu’une évaluation de la réponse était confuse du fait de la présence d’une ulcération, d’un kyste ou d’une cicatrice/fibrose au niveau de la lésion. La réponse tumorale observée à l’IRM a été évaluée selon les critères RECIST 1.1. La réponse observée sur les photographies cliniques numériques a été évaluée selon les critères de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS) adaptée [réponse partielle (RP) : diminution d’au moins 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires (SPD) d’une lésion ; réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions ; progression de la maladie : augmentation d’au moins 25 % de la SPD des lésions]. Pour une réponse composite complète, toutes les modalités utilisées pour l’évaluation devaient démontrer l’absence de tumeur.

Parmi les 230 patients randomisés, 79 ont été affectés au groupe traité par Odomzo 200 mg. Sur ces 79 patients, 66 (83,5 %) étaient atteints d’un CBCla (37 [46,8 %] d’histologie agressive et 29 [36,7 %] d’histologie non agressive) et 13 (16,5 %) étaient atteints d’un CBCm. L’âge médian de l’ensemble des patients traités par Odomzo 200 mg était de 67 ans (59,5 % étaient âgés de plus de 65 ans), 60,8 % étaient des hommes et 89,9 % étaient caucasiens.

La majorité des patients (CBCla 74 %, CBCm 92 %) avait déjà fait l’objet d’autres traitements, dont la chirurgie (CBCla 73 %, CBCm 85 %), la radiothérapie (CBCla 18 %, CBCm 54 %) et des traitements antinéoplasiques (CBCla 23 %, CBCm 23 %).

Le tableau 4 présente les principaux résultats relatifs à l’efficacité selon la revue centralisée et l’évaluation de l’investigateur local.

**Tableau 4 Vue d’ensemble de l’efficacité selon la revue centralisée et l’évaluation de l’investigateur local par population FAS<sup>a</sup>**

Odomzo 200 mg	
Revue centralisée CBCla	Investigateur local CBCla

	N = 66	N = 66
<b>Taux de réponse objective, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
IC à 95 %	(43,3-68,3)	(58,7-81,7)
<b>Meilleure réponse globale, n (%)</b>		
Réponse complète	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Réponse partielle	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilisation de la maladie	23 (34,8)	13 (19,7)
Progression de la maladie	1 (1,5)	1 (1,5)
Inconnue	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Délai d'obtention de la réponse tumorale (mois)</b>		
Médiane	4,0	2,5
IC à 95 %	(3,8-5,6)	(1,9-3,7)
<b>Durée de la réponse</b>		
Nombre d'événements*	11	22
Nombre censuré	26	25
Médiane (mois)	26,1	15,7
IC à 95 %	(NE)	(12,0-20,2)
Probabilité de survie sans événement (%), (IC à 95 %)		
6 mois	86,4 (67,7-94,7)	89,8 (74,8-96,1)
9 mois	74,9 (54,4-87,2)	80,7 (63,5-90,4)
12 mois	64,9 (42,3-80,4)	71,4 (53,1-83,6)
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre d'événements*	16	28
Nombre censuré	50	38
Médiane (mois)	22,1	19,4
IC à 95 %	(NE)	(16,6-23,6)
survie sans progression (%), (IC à 95 %)		
6 mois	94,8 (84,6-98,3)	94,7 (84,5-98,3)
12 mois	82,0 (66,7-90,7)	75,5 (60,7-85,4)

<sup>a</sup> La population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les patients randomisés (population en intention de traiter).

<sup>b</sup> L'utilisation uniquement de résultats histopathologiques négatifs pour définir la RC parmi les patients qui ont eu au moins une RP à partir d'autres modalités (IRM ou photographies) a entraîné un taux de RC de 21,2 %.

\*Le terme « événement » désigne une progression de la maladie ou un décès toutes causes confondues.

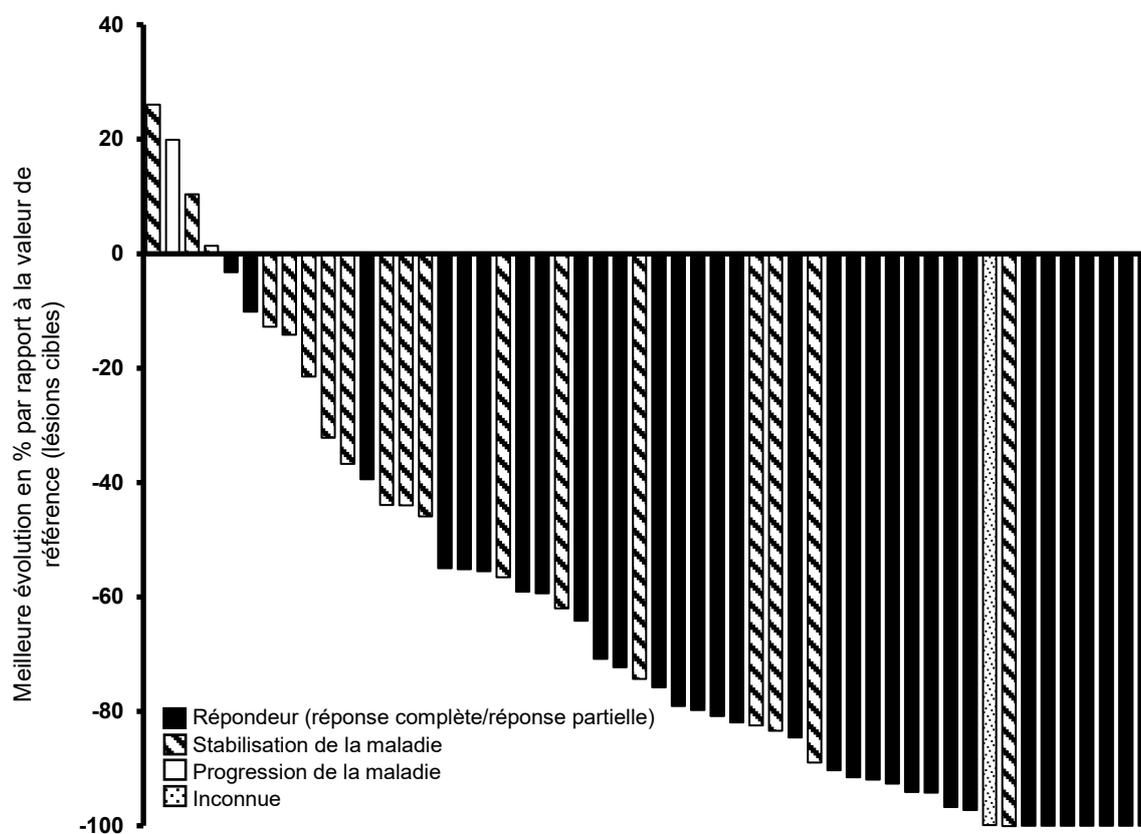
FAS : Full Analysis Set (échantillon complet d'analyse)

IC : intervalle de confiance

NE : non estimable

La figure 1 montre la meilleure évolution de la taille des lésions cibles pour chaque patient atteint d'un CBCla à la dose de 200 mg, selon la revue centralisée.

**Figure 1** Meilleure évolution, par rapport à la valeur de référence, des lésions cibles des patients atteints d'un CBCla selon la revue centralisée par population FAS



Les résultats de l'auto-évaluation des patients ont été évalués en tant que critère d'évaluation exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) et de son module complémentaire spécifique aux cancers de la tête et du cou (H&N35).

Chez la majorité des patients, les symptômes liés à la maladie, le fonctionnement et l'état de santé se sont maintenus et/ou se sont améliorés. Le délai d'apparition d'une détérioration dans les échelles prédéfinies d'auto-évaluation des patients (correspondant à des aggravations de plus de 10 points sans amélioration ultérieure) reflétait essentiellement la survie sans progression estimée.

Dans l'étude pivot, 29,1 % des patients ont dû interrompre l'étude en raison d'effets indésirables, qui étaient principalement légers ou modérés (voir rubrique 4.8).

### Population pédiatrique

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

L'innocuité et l'efficacité du sonidégib ont été étudiées dans le cadre de deux études cliniques menées chez 62 patients pédiatriques au total. L'étude CLDE225X2104 était une étude de phase I/II du sonidégib menée chez des patients pédiatriques atteints d'un médulloblastome récidivant ou réfractaire ou d'autres tumeurs potentiellement dépendantes de la voie de signalisation Hedgehog (Hh) et chez des patients adultes atteints d'un médulloblastome récidivant ou réfractaire. L'étude CLDE225C2301 était une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, à un seul bras menée sur l'efficacité et l'innocuité du sonidégib par voie orale chez des patients présentant une rechute de médulloblastome activé par Hh. Les résultats indiquent un manque d'efficacité significatif malgré la stratégie d'enrichissement axée sur le médulloblastome activé par Hh.

## 5.2 Propriétés pharmacodynamiques

### Absorption

Suite à l'administration en dehors d'une prise alimentaire d'une dose unique d'Odomzo (100 mg à 3 000 mg) chez des patients atteints d'un cancer, le temps médian pour atteindre le pic de concentration ( $T_{max}$ ) était de 2 à 4 heures. Sonidégib a montré des augmentations de l'ASC et de  $C_{max}$  proportionnelles à la dose pour des doses allant de 100 mg à 400 mg, mais inférieures aux augmentations proportionnelles pour les doses supérieures à 400 mg. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune modification de la clairance n'a été mise en évidence après une administration répétée et l'accumulation estimée, à l'état d'équilibre, était 19 fois supérieure, quelle que soit la dose. L'état d'équilibre a été atteint environ 4 mois après le début du traitement par sonidégib. La  $C_{min}$  moyenne, à l'état d'équilibre, pour 200 mg était de 830 ng/ml (étendue : de 200 à 2 400 ng/ml) chez les patients atteints d'un cancer. Comparées à l'administration à jeun, la  $C_{max}$  et l'ASC d'Odomzo 800 mg étaient 7,8 fois et 7,4 fois plus élevées, respectivement, lorsque la dose était administrée avec un repas riche en lipides. Comparées à l'administration à jeun, la  $C_{max}$  et l'ASC d'Odomzo 200 mg étaient 2,8 fois et 3,5 fois plus élevées, respectivement, lorsque la dose était administrée avec un repas léger. Comparées à l'administration à jeun, la  $C_{max}$  et l'ASC d'Odomzo 200 mg étaient 1,8 fois et 1,6 fois plus élevées, respectivement, lorsqu'un repas modéré a été pris 2 heures avant l'administration. Un repas modéré pris 1 heure après l'administration d'Odomzo 200 mg a montré des expositions semblables comparées à un état de jeûne.

### Distribution

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur 351 patients ayant reçu, par voie orale, des doses d'Odomzo allant de 100 mg à 3 000 mg, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre ( $V_{ss}/F$ ) était de 9 170 litres. A l'état d'équilibre, le taux de sonidégib dans la peau était 6 fois plus élevé que dans le plasma.

Sonidégib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (albumine sérique et alpha-1-glycoprotéine acide humaine) *in vitro* (> 97 %), et la liaison n'était pas dépendante de la concentration de 1 ng/ml à 2 500 ng/ml.

Sur la base des données *in vitro*, sonidégib n'est pas un substrat des protéines P-gp, BCRP ou MRP2 (multi-resistance protein 2). A des concentrations cliniquement significatives, sonidégib n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux apicaux, P-gp ou MRP2, des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3 ni des transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2.

### Biotransformation

Sonidégib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Sonidégib sous forme inchangée représentait 36 % de la radioactivité circulante et le principal métabolite circulant (45 % de l'exposition à la molécule mère) identifié dans le plasma est le produit de l'hydrolyse de sonidégib, qui est pharmacologiquement inactif. Tous les métabolites ont été jugés comme étant 4 à 90 fois moins puissants que sonidégib.

### Élimination

Sonidégib et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie hépatique, 93,4 % de la dose administrée se retrouvant dans les fèces et 1,95 % dans les urines. Sonidégib sous forme inchangée dans les fèces représentait 88,7 % de la dose administrée et n'était pas détectable dans les urines. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de sonidégib estimée à partir d'une modélisation pharmacocinétique de population était d'environ 28 jours

### Populations particulières

#### Patients présentant une insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de sonidégib ont été examinées chez des patients présentant une

insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh ; n = 8), modérée (classe B de Child-Pugh ; n = 8) ou sévère (classe C de Child-Pugh ; n = 9), ainsi que chez 8 sujets sains ayant une fonction hépatique normale. La  $C_{max}$  de sonidégib après l'administration par voie orale d'une dose unique de 800 mg était inférieure de 20 %, 21 % et 60 % dans les cas d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport à une fonction hépatique normale. L' $ASC_{inf}$  de sonidégib était inférieure de 40 %, 22 % et 8 %, respectivement. L' $ASC_t$  était inférieure de 35 % dans les cas d'insuffisance hépatique légère, supérieure de 14 % dans les cas d'insuffisance hépatique modérée et inférieure de 23 % dans les cas d'insuffisance hépatique sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### Patients présentant une insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition systémique au sonidégib n'a pas été étudié. Dans la mesure où sonidégib n'est pas excrété par les reins, aucune modification de l'exposition systémique n'est attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'influence significative de la fonction rénale (clairance de la créatinine > 27 ml/min) sur la clairance apparente (CL/F) de sonidégib, ce qui laisse penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Effet de l'âge, du poids et du sexe

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge (intervalle étudié : 20-93 ans ; moyenne : 61 ans), le poids (intervalle étudié : 42-181 kg ; moyenne : 77 kg), le sexe ou la clairance de la créatinine (intervalle étudié : 27,3-290 ml/min ; moyenne : 92.9 ml/min) n'avaient pas d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition systémique au sonidégib.

#### Effet de l'origine ethnique

La  $C_{max}$  et l' $ASC_{inf}$  de sonidégib chez des sujets sains japonais étaient 1,56 et 1,68 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez des sujets sains occidentaux pour une dose unique de 200 mg.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Sonidégib a été évalué chez le rat et le chien.

#### Toxicologie générale

La majorité des effets indésirables de sonidégib peuvent être attribués à son mécanisme d'action pharmacologique sur les voies de développement, et les effets chez le rat et le chien sont similaires. La plupart des effets sont apparus à une exposition proche de celle prévue chez l'homme. Ces effets observés à des expositions cliniquement significatives comprennent la fermeture du cartilage de croissance, des effets sur les dents en croissance, des effets sur l'appareil reproducteur masculin et féminin, une atrophie des follicules pileux associée à une alopecie, une toxicité gastro-intestinale associée à une perte de poids et des effets sur les ganglions lymphatiques. A des expositions bien supérieures à l'exposition clinique, un autre organe cible était le rein.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec sonidégib, mais sonidégib n'a pas eu d'effet génotoxique dans les études conduites *in vitro* et *in vivo*.

#### Toxicité sur la reproduction et le développement

Sonidégib s'est avéré être fœtotoxique chez le lapin, comme l'ont démontré des avortements et/ou des résorptions fœtales totales, et tératogène, entraînant des malformations sévères à une exposition très faible. Les effets tératogènes comprenaient des malformations des vertèbres, des extrémités des membres et des doigts, des malformations cranofaciales sévères et d'autres anomalies sévères de la ligne médiane. La fœtotoxicité chez le lapin a également été observée à une exposition maternelle très faible. Une diminution de la fertilité a été constatée à une faible exposition chez les rats femelles. Concernant les rats mâles traités par sonidégib, une exposition environ 2 fois plus élevée que l'exposition clinique n'a pas eu d'impact sur la

fertilité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Crospovidone (Type A)  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Poloxamer (188)  
Silice colloïdale anhydre  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)  
Propylène glycol(E1520)  
Gomme laque

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10 x 1 gélule dans des plaquettes de doses unitaires perforées en PCTFE/PVC/aluminium.

Chaque boîte contient 10 ou 30 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/15/1030/001  
EU/1/15/1030/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14 août 2015  
Date du dernier renouvellement : 20 mai 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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