

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Erivedge 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 71,5 mg de lactose monohydraté par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Le corps de la gélule rose opaque porte l'inscription «150 mg » et la coiffe de la gélule gris opaque porte l'inscription « VISMO » à l'encre noire.

La gélule est de taille « N°1 » (dimensions : 19,0 x 6,6 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de:

- carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique
- carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Erivedge doit être uniquement prescrit par ou sous le contrôle d'un médecin spécialiste expérimenté dans la gestion de l'indication autorisée.

Posologie

La dose recommandée est une gélule de 150 mg, une fois par jour.

Omission d'une dose

Si une dose est omise, les patients doivent être informés de ne pas prendre la dose oubliée, mais de reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée.

Durée du traitement

Dans les essais cliniques, le traitement par Erivedge a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

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

Populations particulières :

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2). Sur un total de 138 patients inclus dans 4 essais cliniques évaluant Erivedge dans le carcinome baso-cellulaire avancé, environ 40 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale relative à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Insuffisants rénaux

Une insuffisance rénale légère et modérée ne devrait pas impacter l'élimination du vismodegib et aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Des données très limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, défini selon les critères d'insuffisance hépatique établis par le NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) :

- Légère : bilirubine totale (BT) \leq limite normale supérieure (LNS), aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LNS ou LNS $<$ BT \leq 1,5 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Modérée : 1,5 x LNS $<$ BT $<$ 3 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Sévère : 3 x LNS $<$ BT $<$ 10 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur
(voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Erivedge chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Pour des raisons de sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.3), ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Erivedge s'administre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire des patients et des professionnels de santé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes ou allaitant (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Administration concomitante avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mort embryo-fœtale ou anomalies congénitales sévères

Erivedge peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.6). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (voir rubrique 5.1) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres (voir rubrique 5.3).

Erivedge ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Critères définissant une femme en âge de procréer

Une femme en âge de procréer est définie dans le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge comme:

- Une femme sexuellement mature qui :
 - a eu des menstruations à n'importe quel moment durant les 12 derniers mois consécutifs,
 - n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou qui n'est pas atteinte d'insuffisance ovarienne précoce médicalement confirmée,
 - n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine,
 - est en aménorrhée suite à un traitement anti-cancéreux, comprenant le traitement par Erivedge.

Information des patients :

Pour une femme en âge de procréer

Erivedge est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer ne respectant pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

Une femme en âge de procréer doit comprendre que :

- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène,
- Elle ne doit pas prendre Erivedge si elle est enceinte ou envisage une grossesse,
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif, effectué par un professionnel de santé, dans les 7 jours précédant le début du traitement par Erivedge
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif tous les mois durant le traitement, même si elle est en aménorrhée,
- Elle ne doit pas être enceinte durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale,
- Elle 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 son traitement par Erivedge, 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 24 mois qui suivent sa dose finale:
 - Si elle est enceinte ou pense que, pour n'importe quelle raison, elle peut l'être,
 - Si elle n'a pas ses règles,
 - Si elle arrête sa méthode de contraception, sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence),
 - Si elle a besoin de changer de méthode de contraception durant le traitement.
- Elle ne doit pas allaiter pendant son traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale.

Pour les hommes

Le vismodegib est présent dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, le patient de sexe masculin doit comprendre que:

- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte,
- Il doit toujours utiliser la contraception recommandée (voir rubrique « Contraception » ci-dessous et rubrique 4.6),
- Il informera son professionnel de santé si sa partenaire est enceinte pendant le traitement par Erivedge ou pendant les 2 mois qui suivent sa dose finale.

Pour les professionnels de santé

Les professionnels de santé doivent former les patients afin qu'ils comprennent et reconnaissent toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

Contraception

Femmes en âge de procréer

Les patientes doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir rubrique 4.6).

Hommes

Les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire pendant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale (voir rubrique 4.6).

Test de grossesse

Chez la femme en âge de procréer, un test de grossesse médicalement supervisé, réalisé par un professionnel de santé, doit être effectué dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement puis tous les mois durant le traitement. Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimale de 25 mUI / ml selon la disponibilité locale. Les patientes qui présentent une aménorrhée au cours du traitement par Erivedge doivent continuer à effectuer un test de grossesse tous les mois durant leur traitement.

Restrictions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge de procréer

La prescription et la délivrance initiale de Erivedge doivent avoir lieu dans un délai maximum de 7 jours suivant un test de grossesse négatif (jour du test de grossesse = jour 1). Les prescriptions de Erivedge doivent être limitées à 28 jours de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Matériel éducationnel

Afin d'aider les professionnels de santé et les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Erivedge, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché fournira un matériel éducationnel (Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge) afin de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels associés à l'utilisation de Erivedge.

Effets sur le développement post-natal

Une fusion prématurée des épiphyses et une puberté précoce ont été rapportées chez des enfants exposés à Erivedge. En raison de la longue demi-vie d'élimination du médicament, ces événements peuvent survenir ou progresser après l'arrêt du traitement. Chez des espèces animales, le vismodegib a entraîné la survenue de modifications sévères irréversibles sur les dents en croissance (dégénérescence/nécrose des odontoblastes, formation de kystes liquidiens dans la pulpe dentaire, ossification du canal radiculaire et hémorragie) et la fermeture de la plaque de croissance épiphysaire. Ces données sur la fusion prématurée des épiphyses indiquent un risque potentiel de petite taille et de malformations dentaires pour les nourrissons et les enfants (voir rubrique 5.3).

Don du sang

Les patients ne doivent pas effectuer de dons de sang durant leur traitement avec Erivedge et au cours des 24 mois qui suivent la dose finale.

Don de sperme

Les patients de sexe masculin ne doivent pas effectuer de dons de sperme durant leur traitement par Erivedge et au cours des 2 mois qui suivent la dose finale.

Interactions

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

Carcinome épidermoïde cutané

Les patients atteints de CBC avancé présentent un risque augmenté de développer un carcinome épidermoïde cutané. Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients atteints de CBC avancé traités par Erivedge. Il n'a pas été établi que le carcinome épidermoïde cutané soit lié au traitement par Erivedge. Par conséquent, tous les patients doivent être suivis régulièrement lors du traitement par Erivedge, et les carcinomes épidermoïdes cutanés doivent être traités selon le traitement de référence.

Précautions complémentaires

Les patients doivent être formés à ne jamais donner ce médicament à une autre personne. Toute gélule non utilisée à la fin du traitement doit être éliminée immédiatement par le patient conformément à la réglementation en vigueur (le cas échéant, par ex : en rapportant les gélules à son pharmacien ou médecin).

Excipients

Les gélules de Erivedge contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

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

Effets des traitements concomitants sur le vismodegib

Aucune interaction pharmacocinétique (PK) cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les agents augmentant le pH. Les résultats d'une étude clinique a démontré une diminution de 33% en concentration de vismodegib libre après un traitement de 7 jours en association avec 20 mg de rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à proton) administré 2h avant chaque administration du vismodegib. Cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs du CYP450. Les résultats d'une étude clinique ont démontré une augmentation de 57% en concentration de vismodegib libre au jour 7 après traitement associé avec 400 mg de fluconazole (un inhibiteur modéré du CYP2C9) administré quotidiennement, mais cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative. L'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) administré quotidiennement à la dose de 200 mg n'a pas influencé l'Aire sous la courbe (AUC 0 – 24h) du vismodegib après 7 jours de traitement associé chez les volontaires sains.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs de la P-gp. Les résultats d'une étude clinique n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre le vismodegib et l'itraconazole (un puissant inhibiteur de la P-gp) chez les volontaires sains.

Quand le vismodegib est administré de façon concomitante avec des inducteurs des CYP (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis), l'exposition au vismodegib peut être diminuée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Effets du vismodegib sur les traitements concomitants

Stéroïdes contraceptifs

Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone n'est pas modifiée lors d'une administration concomitante avec le vismodegib.

Cependant, l'étude d'interaction a été menée sur 7 jours uniquement et il ne peut être exclu que lors d'un traitement plus long le vismodegib soit un inducteur d'enzymes qui métabolisent les stéroïdes

contraceptifs. L'induction pourrait entraîner des diminutions de l'exposition systémique des stéroïdes contraceptifs et par conséquent une efficacité contraceptive réduite.

Effets sur des enzymes et des transporteurs spécifiques

Des études *in vitro* indiquent que le vismodegib pourrait potentiellement agir comme un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée d'interaction *in vivo* n'est disponible. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse donner lieu à une exposition augmentée des médicaments transportés par cette protéine, comme la rosuvastatine, le topotécan et la sulfasalazine. L'administration concomitante doit être effectuée avec prudence et un ajustement de posologie peut être nécessaire.

Des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives ne sont pas attendues entre le vismodegib et les substrats du CYP450. *In vitro*, le CYP2C8 était l'isoforme le plus sensible des CYP pour l'inhibition du vismodegib. Cependant, les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de la rosiglitazone (un substrat du CYP2C8) n'est pas modifiée lorsque administrée de façon concomitante avec le vismodegib. Par conséquent, *in vivo*, l'inhibition des CYP par le vismodegib pourrait être exclue.

In vitro, le vismodegib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse augmenter l'exposition aux substrats de l'OATP1B1, ex : le bosentan, l'ézétimibe, le glibenclamide, le repaglinide, le valsartan et les statines. En particulier, l'administration concomitante du vismodegib et d'une statine doit être effectuée avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Compte-tenu du risque de mort embryon-fœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par le vismodegib, les femmes traitées par Erivedge ne doivent pas être enceintes ou le devenir durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Erivedge est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer ne respectant pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

En cas de grossesse ou d'absence de menstruations

Si la patiente est enceinte, a une absence de menstruations, ou suspecte pour n'importe quelle raison d'être enceinte, elle doit en aviser immédiatement son médecin traitant.

L'absence persistante de menstruations au cours du traitement par Erivedge doit être considérée comme indiquant une grossesse, jusqu'à évaluation médicale et confirmation.

Contraception chez les hommes et les femmes

Femmes en âge de procréer

Une femme en âge de procréer doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces. Elle doit utiliser deux méthodes de contraceptions recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale. Les femmes en âge de procréer, dont les menstruations sont irrégulières ou interrompues, doivent suivre toutes les recommandations de contraception efficace.

Hommes

Le vismodegib est présent dans le sperme. Afin d'éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire durant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale.

Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes très efficaces:

- L'injection hormonale à forme retard,

- La stérilisation tubaire,
- La vasectomie,
- Le dispositif intra-utérin (DIU).

Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes barrière:

- Tout préservatif masculin (avec un spermicide si possible),
- Le diaphragme (avec spermicide si possible).

Grossesse

Erivedge peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.4). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (voir rubrique 5.1) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres (voir rubrique 5.3). En cas de grossesse chez une femme traitée par Erivedge, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Allaitement

Le taux de passage de vismodegib excrété dans le lait maternel n'est pas connu. En raison du risque potentiel d'entraîner des anomalies sévères du développement, les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement avec Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir les rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

La fertilité féminine peut être compromise lors d'un traitement par Erivedge (voir rubrique 5.3). La réversibilité en cas d'altération de la fertilité n'est pas connue. De plus, des aménorrhées ont été observées dans des essais cliniques chez des femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.8). Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge de procréer, avant de démarrer un traitement par Erivedge.

Il n'est pas attendu d'altération de la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

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

Erivedge 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 tolérance

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenus chez au moins 30 % des patients ont été les suivants : spasmes musculaires (74,6 %), alopecies (65,9 %), dysgueusie (58,7 %), perte de poids (50,0 %), fatigue (47,1 %), nausées (34,8 %) et diarrhées (33,3 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les EI sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe-classe MedDRA, et fréquence absolue.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

La sécurité de Erivedge a été évaluée dans des essais cliniques avec 138 patients traités pour un carcinome baso-cellulaire avancé (CBC avancé), comprenant à la fois le carcinome baso-cellulaire métastatique (CBC métastatique) et le carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBC localement avancé). Dans quatre essais cliniques de phase 1 et 2 en ouvert, les patients ont été traités avec au moins une dose de Erivedge en monothérapie à des doses ≥ 150 mg. Les doses > 150 mg n'ont pas entraîné de concentrations plasmatiques plus élevées dans les essais cliniques. Les patients recevant des doses > 150 mg ont été inclus dans les analyses. De plus, la sécurité a été évaluée dans une étude post-autorisation incluant 1215 patients atteints d'un CBC avancé, évaluables pour la sécurité et traités à la dose de 150 mg. D'une manière générale, le profil de tolérance observé était similaire chez les patients atteints d'un CBC métastatique et chez les patients atteints d'un CBC localement avancé dans les études cliniques comme décrit ci-dessous.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Erivedge au cours des essais cliniques

Système Organe Classe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Déshydratation	
Affections du système nerveux	Dysgueusie Ageusie	Hypoguesie	
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée Constipation Vomissements Dyspepsie	Douleur abdominale haute Douleur abdominale	
Troubles hépatobiliaires		Enzymes hépatiques augmentées**	Atteintes hépatiques induites par un médicament*****
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Prurit Rash	Madarose Croissance anormale des cheveux	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires Arthralgie Douleur des extrémités	Dorsalgie Douleur de la paroi thoracique Myalgie Douleur au niveau des flancs Douleur musculo-squelettique Créatine phosphokinase sérique augmentée***	Fusion prématurée des épiphyses****
Affections endocriniennes			Puberté précoce****
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Perte de poids Fatigue Douleur	Asthénie	
Les notifications des EI de tous grades ont été faites selon le système NCI-CTC v3.0 par le National Cancer Institute - Critère de Terminologie Commun des événements indésirables v3.0, sauf indication contraire. * Parmi les 138 patients atteints d'un CBC avancé, 10 étaient des femmes en âge de procréer. Parmi ces femmes, une aménorrhée a été observée chez 3 patientes (30%). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.			

**comprend les termes suivants: test de la fonction hépatique anormal, bilirubine sanguine augmentée, gamma-glutamyl transférase augmentée, aspartate amino transférase augmentée, phosphatase alcaline augmentée, enzyme hépatique augmentée.
***Observée au cours d'une étude post-autorisation de sécurité chez 1215 patients évaluable.
****Des cas isolés ont été rapportés chez des patients atteints de médulloblastome depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).
***** Des cas d'atteintes hépatiques induites par un médicament ont été rapportés chez des patients depuis la commercialisation.

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 ci-dessous).

Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Erivedge a été administré à des doses 3,6 fois supérieures à la dose recommandée de 150 mg par jour. Il n'a été observé aucune augmentation des concentrations plasmatiques de vismodegib ni aucune toxicité au cours de ces essais cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX43

Mécanisme d'action

Le vismodegib est une petite molécule inhibitrice de la voie Hedgehog, administrée par voie orale. Le mécanisme de signalisation de la voie Hedgehog, à travers la protéine transmembranaire SMO, entraîne l'activation des facteurs de transcription GLI (Glioma Associated Oncogene) qui migrent dans le noyau et induisent la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodegib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog.

Efficacité clinique et sécurité

L'essai pivotale ERIVANCE BCC (SHH4476g) était une étude internationale, à un seul bras, multicentrique, à 2 cohortes. Le CBC métastatique était défini comme un CBC qui avait disséminé au-delà de la peau vers d'autres parties du corps, dont les ganglions lymphatiques, les poumons, les os

et / ou les organes internes. Les patients atteints d'un CBC localement avancé présentaient des lésions cutanées pour lesquelles la chirurgie n'était pas appropriée (inopérables, multiples rechutes/récidives pour lesquelles le caractère curatif de la résection semble peu probable ou pour lesquelles la chirurgie entraînerait une déformation ou morbidité substantielle) et pour lesquelles la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée ou non appropriée. Avant l'inclusion dans l'étude, le diagnostic de CBC était confirmé par histologie. Les patients atteints du syndrome de Gorlin ayant eu au moins une lésion CBC avancée et répondant aux critères d'inclusion étaient éligibles pour participer à l'étude. Les patients ont été traités une fois par jour par voie orale à la dose de 150 mg de Erivedge.

L'âge médian de la population évaluable pour l'efficacité était de 62 ans (46 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans), 61 % étaient des hommes et 100 % étaient de type caucasien. Dans la cohorte CBC métastatique, 97 % des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (97 %), la radiothérapie (58 %), et les traitements systémiques (30 %). Dans la cohorte CBC localement avancé (n=63), 94% des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (89 %), la radiothérapie (27 %), et les traitements systémiques / topiques (11 %). La durée médiane de traitement était de 12,9 mois (l'intervalle étant de 0,7 à 47,8 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant, tel que résumé dans le tableau 2. Une réponse objective était définie comme une réponse complète ou partielle déterminée sur deux évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines. Dans la cohorte de CBC métastatique, la réponse tumorale était évaluée selon les Critères d'Evaluation de Réponse des Tumeurs Solides (RECIST) version 1.0. Dans la cohorte CBC localement avancé, la réponse tumorale était évaluée sur la base de l'évaluation visuelle de la tumeur externe et de l'ulcération, l'imagerie tumorale (le cas échéant), et la biopsie tumorale. Un patient était considéré comme répondeur dans la cohorte CBC localement avancé s'il répondait à au moins un des critères suivants et dont la maladie n'avait pas progressé: (1) une réduction ≥ 30 % de la taille [somme des plus grands diamètres] des lésions cibles déterminées par imagerie à l'inclusion ; (2) une réduction ≥ 30 % de la somme des plus grands diamètres de la partie externe visible des lésions cibles depuis l'inclusion; (3) la disparition complète des ulcérations de toutes les lésions cibles. Les données principales sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité d'Erivedge dans l'étude SHH4476g (21 mois de suivi évalués par le Comité de revue indépendant et 39 mois de suivi évalués par l'investigateur après l'inclusion du dernier patient) : efficacité chez les patients évaluables*.*†

	Évaluée par le Comité de revue indépendant		Évaluée par l'investigateur	
	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé** (n = 63)	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé** (n = 63)
Répondeurs	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Réponse Globale (IC 95 %)	(19,2 % ; 51,8 %)	(35,5 % ; 60,6 %)	(30,8 % ; 66,2 %)	(47,2 % ; 71,7 %)
Réponse Complète	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Réponse Partielle	11 (33,3 %)	16 (25,4%)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Maladie Stable	20	22	14	15
Progression de la maladie‡	1	8	2	6
Durée médiane de réponse (mois)	7,6	9,5	14,8	26,2
(IC 95%)	(5,5 ; 9,4)	(7,4 ; 21,4)	(5,6 ; 17,0)	(9,0 ; 37,6)
Médiane de survie sans progression (mois)	9,5	9,5	9,3	12,9
(IC 95%)	(7,4 ; 11,1)	(7,4 ; 14,8)	(7,4 ; 16,6)	(10,2 ; 28,0)

Médiane de survie globale (mois) (IC 95%)	33,4 (18,1 ; NE)	NE (NE ; NE)
Taux de survie à 1 an (IC 95%)	78,7 % (64,7 ; 92,7)	93,2 % (86,8 ; 99,6)

NE = Non estimable

* La population de patients évaluable pour l'efficacité est définie comme l'ensemble des patients inclus ayant reçu n'importe quelle quantité de Erivedge et pour lesquels l'interprétation du matériel tumoral d'archive ou de la biopsie à l'inclusion par un pathologiste indépendant était en adéquation avec un CBC.

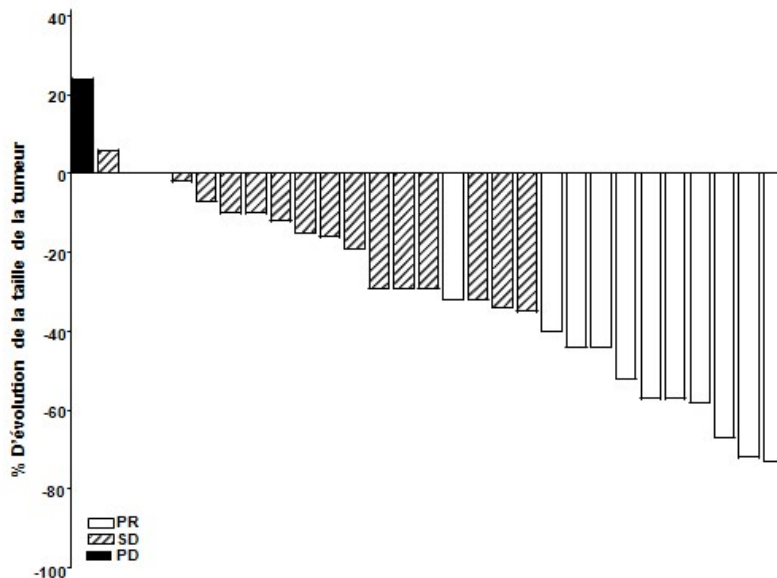
† Les données non évaluables/manquantes comprenaient 1 patient atteint de CBC métastatique et 4 patients atteints de CBC localement avancé.

‡ La progression dans la cohorte CBC localement avancé est définie comme répondant à n'importe quel critère suivant: (1) augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres par rapport au nadir des lésions cibles (soit par imagerie ou par la dimension externe visible), (2) Nouvelle ulcération des lésions cibles qui persiste sans signe de guérison pendant au moins 2 semaines, (3) Nouvelles lésions détectées par imagerie ou examen physique, (4) Progression des lésions non ciblées selon les critères RECIST.

** 54% des patients atteints de CBC localement avancé ne présentaient pas de preuve histopathologique de CBC à 24 semaines.

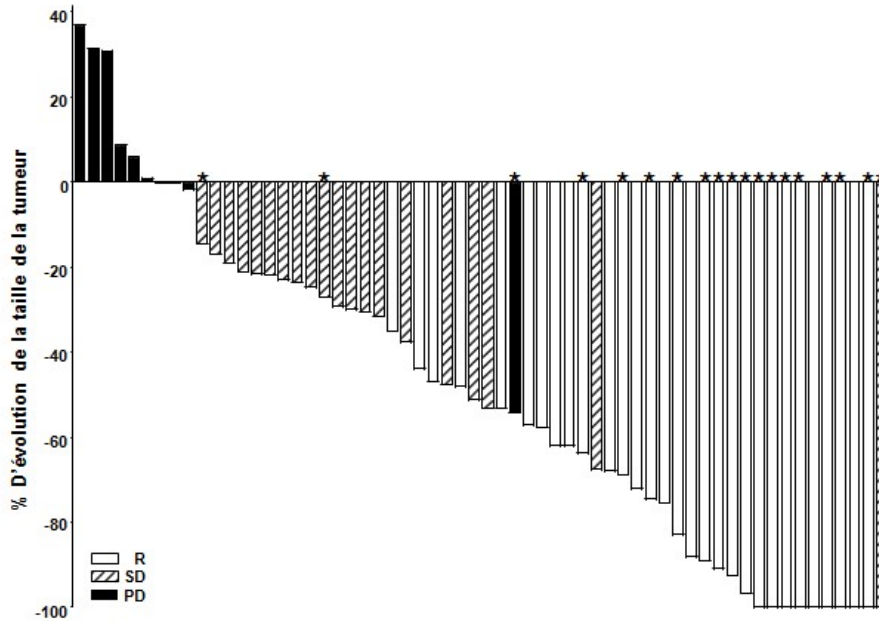
Comme montré dans le diagramme en cascade dans les figures 1 et 2, qui illustrent la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient, la majorité des patients des deux cohortes, a montré une diminution de la taille de la tumeur, comme évalué par le comité indépendant d'évaluation.

Figure 1 : Cohorte CBC métastatique SHH4476g



Note: la taille de la tumeur est basée sur la somme des plus grands diamètres des lésions cibles. PD = progression de la maladie, SD = maladie stable, PR = réponse partielle. Chez 3 patients, il n'a pas été observé de réduction de la taille tumorale (meilleure réponse en pourcentage). Ces patients sont représentés par des barres minimales positives sur le diagramme. Quatre patients ont été exclus du diagramme: 3 patients avec une maladie stable n'ont été évalués que pour des lésions non-ciblées et 1 patient était non évaluable.

Figure 2: Cohorte CBC localement avancé SHH4476g



Note: la taille de la tumeur est basée sur la somme des dimensions des plus grandes lésions cibles. PD= progression de la maladie, SD = maladie stable, R = réponse, * = disparition complète de(s) ulcération(s). L'évaluation de la réponse était basée sur un critère d'évaluation composite comme défini ci-dessus. Quatre patients n'ont pas eu de mesure de lésion et n'ont pas été intégrés dans le graphique.

Temps jusqu'à la réduction tumorale maximale

Parmi les patients chez lesquels une réduction tumorale a été observée, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 5,6 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique, selon l'évaluation du Comité de revue indépendant. Selon l'évaluation de l'investigateur, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 6,7 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique.

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QTc chez 60 sujets sains, il n'y a eu aucun effet sur l'intervalle QTc aux doses thérapeutiques de Erivedge.

Résultats de l'étude post-autorisation

Une étude post-autorisation, en ouvert, non comparative, multicentrique, de phase II (MO25616) a été conduite chez 1232 patients atteints d'un CBC avancé, parmi lesquels 1215 patients étaient évaluable pour l'efficacité et la sécurité avec un CBC localement avancé (n = 1119) ou un CBC métastatique (n = 96). Le CBC localement avancé était défini comme une lésion cutanée pour laquelle la chirurgie était inappropriée (inopérable ou entraînerait une déformation importante) et la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée. Un CBC métastatique était défini par la présence de métastases distantes histologiquement confirmées. Avant de participer à l'étude, le diagnostic d'un CBC a été confirmé à l'histologie. Les patients ont été traités par Erivedge par voie orale à la dose de 150 mg par jour. L'âge médian de tous les patients était de 72 ans. La majorité des patients étaient des hommes (57%) ; 8% avaient un CBC métastatique tandis que 92% avaient un CBC localement avancé. Pour la cohorte métastatique, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (91%), radiothérapie (62%) et thérapie systémique (16%). Pour la cohorte CBC localement avancé, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (85%), radiothérapie (28%) et thérapie systémique (7%). Pour tous les patients, la durée médiane du traitement était de 8,6 mois (variant de 0 à 44,1).

Parmi les patients de la population évaluable pour l'efficacité ayant une maladie mesurable et histologiquement confirmée, 68,5% et 36,9% répondaient respectivement au traitement dans les cohortes CBC localement avancé et CBC métastatique selon RECIST v1.1. Pour les patients qui ont eu une réponse confirmée (partielle ou complète), la durée médiane de réponse était de 23,0 mois (IC 95% : 20,4 ; 26,7) dans la cohorte CBC localement avancé et de 13,9 mois (IC 95% : 9,2 ; NE) dans la cohorte CBC métastatique. Une réponse complète était atteinte chez 4,8% des patients dans la cohorte CBC métastatique et 33,4% dans la cohorte CBC localement avancé. Une réponse partielle était atteinte chez 32,1% des patients de la cohorte CBC métastatique et 35,1% dans la cohorte CBC localement avancé.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Erivedge dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique ayant un carcinome baso-cellulaire (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Erivedge est un composé hautement perméable avec une faible hydrosolubilité (BCS classe 2). La biodisponibilité absolue moyenne (CV %) en dose unique de Erivedge est de 31,8 (14,5) %. L'absorption est saturable comme en témoigne l'absence d'augmentation d'exposition proportionnelle à la dose après administration unique de 270 mg et de 540 mg de Erivedge. Dans des conditions cliniquement pertinentes (état d'équilibre), la pharmacocinétique du vismodegib n'est pas affectée par la prise d'aliments. Par conséquent, Erivedge peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution du vismodegib est faible, compris entre 16,4 et 26,6 L. *In vitro*, la liaison du vismodegib aux protéines plasmatiques humaines est élevée (97 %) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le vismodegib se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à la alpha-1-glycoprotéine acide (AGP). *In vitro*, la liaison à l'AGP est saturable à des concentrations cliniquement pertinentes. *Ex vivo*, la liaison aux protéines plasmatiques chez les patients est supérieure à 99 %. Les concentrations du vismodegib sont fortement corrélées aux concentrations d'AGP, avec des fluctuations parallèles au cours du temps entre l'AGP et le vismodegib total, ainsi que des concentrations toujours faibles de la forme libre du vismodegib.

Biotransformation

Le vismodegib est éliminé lentement à la fois par métabolisme et par excrétion de la molécule mère. Le vismodegib est prédominant dans le plasma, avec des concentrations représentant plus de 98% des concentrations circulantes totales (y compris les métabolites associés). Les voies métaboliques du vismodegib chez l'homme comprennent l'oxydation, la glucuronidation et un clivage peu commun du cycle pyridine. Le CYP2C9 semble contribuer en partie au métabolisme du vismodegib *in vivo*.

Elimination

Après administration par voie orale d'une dose radiomarquée, le vismodegib est absorbé et lentement éliminé par métabolisme et excrétion de la molécule mère, dont la majorité est retrouvée dans les fèces (82 % de la dose administrée) dont 4,4 % sont retrouvés dans les urines. Le vismodegib et les métabolites associés sont principalement éliminés par voie hépatique.

Après une administration continue d'une dose unique quotidienne, la pharmacocinétique du vismodegib apparaît être non linéaire du fait d'une absorption et d'une liaison aux protéines saturables. Après une dose orale unique, la demi-vie terminale du vismodegib est d'environ 12 jours. La demi-vie apparente du vismodegib à l'état d'équilibre est estimée à 4 jours après une administration quotidienne continue. En administration répétée quotidienne, il a été noté une accumulation du vismodegib à concentrations plasmatiques 3 fois supérieures.

Le vismodegib inhibe l'UGT2B7 *in vitro* et il ne peut être exclu que cette inhibition se produise *in vivo* dans l'intestin.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données sont limitées chez les personnes âgées. Dans des essais cliniques menés dans le CBC avancé, environ 40 % des patients étaient des patients âgés de 65 ans et plus. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la concentration à état d'équilibre du vismodegib.

Sexe

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données combinées issues de 121 hommes et 104 femmes, le sexe ne semble pas affecter la pharmacocinétique du vismodegib.

Origine ethnique

Les données disponibles chez les patients non-Caucasiens sont limitées. Le nombre de sujets non-Caucasiens correspondant à moins de 3% seulement de la population totale (6 sujets Noirs, 219 sujets Caucasiens), la race n'a pas été évaluée comme co-variable dans l'analyse pharmacocinétique de population.

Insuffisants rénaux

L'élimination rénale du vismodegib administré par voie orale est faible. Par conséquent, il est peu probable que l'insuffisance rénale légère et modérée ait un impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vismodegib. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine (ClCr) indexée sur la surface corporelle (SC) totale de 50 à 80 mL/min, n= 58) et modérée (ClCr indexée sur la SC totale de 30 à 50 mL/min, n= 16) et sévère (ClCr indexée sur la SC totale < 30 mL/min, n= 1), la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale légère et modérée n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vismodegib (voir rubrique 4.2). Des données très limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques

Les principales voies d'élimination du vismodegib impliquent un métabolisme hépatique et une sécrétion biliaire ou intestinale. Dans une étude clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique (le degré d'atteinte hépatique étant basé sur les taux d'ASAT et de bilirubine totale des sujets), l'administration de doses multiples de vismodegib a démontré que pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classification NCI-ODWG, n= 6), modérée (classification NCI-ODWG, n= 8) et sévère (classification NCI-ODWG, n= 3), le profil pharmacocinétique du vismodegib était comparable à celui des sujets présentant une fonction hépatique normale (n= 9) (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les données de pharmacocinétique sont insuffisantes chez la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de Erivedge a été évalué chez la souris, le rat et le chien.

Toxicité à doses répétées

En général, la tolérance de Erivedge dans les études de toxicité en doses répétées chez le rat et le chien était limitée par des manifestations non spécifiques de toxicité incluant la perte de poids et d'appétit. Des résultats complémentaires, à des expositions cliniquement pertinentes, indiquaient des modifications des fèces, des spasmes ou des tremblements musculaires, une alopecie, des œdèmes, une hyperkératose folliculaire et une inflammation des coussinets des pattes, et une augmentation du LDL et HDL cholestérol. Une diminution de l'hématocrite ou du nombre de plaquettes a été observée chez

certaines chiens à des expositions cliniquement pertinentes ; cependant il n'a pas été mis en évidence d'effet primitif sur la moelle osseuse chez les animaux concernés.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité ont été menées chez la souris et le rat. Un potentiel carcinogène a été identifié chez le rat uniquement et s'est limité à des tumeurs bénignes du follicule pileux, y compris des pilomatricomes et des kératoacanthomes à respectivement $\geq 0,1$ fois et $\geq 0,6$ fois l'AUC (0-24h) à l'état d'équilibre de la dose recommandée chez l'homme. Aucune tumeur maligne n'a été identifiée chez les deux espèces testées. Aucun cas de tumeur bénigne du follicule pileux n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avec Erivedge et la pertinence de cette observation chez l'homme est incertaine.

Mutagénicité

Aucune preuve de génotoxicité n'a été identifiée lors de tests *in vitro* (mutations bactériennes [test d'Ames], aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) ni lors du test des micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

Fertilité

Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines par vismodegib, une augmentation significative du poids absolu des vésicules séminales et une réduction du poids absolu de la prostate ont été observées. De plus, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel a été significativement augmentée pour l'épididyme, la queue de l'épididyme, les testicules et les vésicules séminales. Dans la même étude, aucune observation histopathologique n'a été relevée sur les organes reproducteurs mâles et aucun effet sur les critères d'évaluation de la fertilité masculine, y compris le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour à la fin de l'administration ou de la phase de récupération (correspondant à 1,3 fois l'AUC_{0-24h} de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme). En outre, dans les études de toxicité générales chez le rat et le chien sexuellement matures traités jusqu'à 26 semaines par vismodegib, aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé. La relation entre l'augmentation du nombre de cellules germinales dégénérantes ainsi que l'hypospermie observées chez le chien sexuellement immature à des doses ≥ 50 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité générale de 4 semaines et le vismodegib n'a pas été établie.

Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines, des effets reliés au vismodegib ont été observés à 100 mg/kg/jour immédiatement après l'arrêt du traitement sur les organes reproducteurs femelles, incluant une diminution des implantations, une augmentation du pourcentage de perte préimplantatoire et une diminution du nombre de femelles porteuses d'embryons viables. Ces résultats n'étaient pas observés après une période de récupération de 16 semaines. Aucune corrélation histopathologique n'a été observée. L'exposition chez la rate à 100 mg/kg correspond à 1,2 fois l'AUC_{0-24h} de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme. En outre, dans l'étude de toxicité générale de 26 semaines de vismodegib, une diminution du nombre de corps jaunes a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour; l'effet n'était pas inversée après la période de récupération de 8 semaines.

Téatogénicité

Dans une étude de développement embryo-fœtal au cours de laquelle des rates en gestation ont reçu du vismodegib quotidiennement durant l'organogenèse, le vismodegib a traversé le placenta et a été très toxique pour le fœtus. Des malformations, comprenant des anomalies cranio-faciales, une ouverture du périnée, une absence ou une fusion de doigts ont été observées chez les fœtus des femelles ayant reçu une dose qui correspondait à 20% de l'exposition équivalente à l'état d'équilibre chez l'homme. Une incidence de 100% de mort fœtale a été observée à des doses plus élevées.

Développement post-natal

Des études évaluant le potentiel du vismodegib à affecter le développement post-natal n'ont pas été conduites. Cependant, des anomalies irréversibles sur les dents en croissance et une soudure

prématurée du cartilage de conjugaison fémoral, observées lors des études de toxicité chez le rat à des expositions cliniquement pertinentes, représentent un risque sur le développement post-natal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Laurilsulfate de sodium
Povidone (K29/32)
Carboxyméthylamidon sodique (Type A)
Talc
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

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

Encre d'impression

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PEHD avec un bouchon à vis avec une fermeture sécurité enfant contenant 28 gélules. Chaque boîte contient un flacon. Le bouchon du flacon est en polypropylène. Le revêtement du bouchon est constitué d'une feuille d'aluminium doublée d'un carton ciré.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé immédiatement à la fin du traitement par le patient, conformément à la réglementation en vigueur (si applicable, par ex : en rapportant les gélules au pharmacien ou au médecin).

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/13/848/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12 juillet 2013
Date du dernier renouvellement : 26 mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 novembre 2018

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