

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sélumétinib 10 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Sélumétinib 10 mg, gélules

Gélule de taille 4 de couleur blanche à blanchâtre, opaque, marquée d'une bande centrale et portant l'inscription « SEL 10 » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Sélumétinib est indiqué dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) et ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Sélumétinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

Posologie

La dose recommandée de Sélumétinib est de 25 mg/m² de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (à peu près toutes les 12 heures).

La posologie est personnalisée en fonction de la SC (mg/m²) et arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose maximale par prise de 50 mg). Différents dosages de Sélumétinib, gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée (Tableau 1). Sélumétinib n'est pas recommandé chez les patients dont la SC est < 0,55 m².

Tableau 1 Schéma posologique du sélumétinib pour une administration à raison de 25 mg/m²

Surface corporelle (SC)	Dose
0,55 – 0,69 m ²	20 mg le matin et 10 mg le soir
0,70 – 0,89 m ²	20 mg deux fois par jour
0,90 – 1,09 m ²	25 mg deux fois par jour
1,10 – 1,29 m ²	30 mg deux fois par jour
1,30 – 1,49 m ²	35 mg deux fois par jour
1,50 – 1,69 m ²	40 mg deux fois par jour
1,70 – 1,89 m ²	45 mg deux fois par jour
≥ 1,90 m ²	50 mg deux fois par jour

Le traitement par Sélumétinib se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, ou jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose de Sélumétinib, le patient ne doit prendre la dose oubliée que s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose prévue.

Vomissements

En cas de vomissements après l'administration de Sélumétinib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les réductions posologiques recommandées figurent dans le Tableau 2. Celles-ci peuvent nécessiter le fractionnement de la dose quotidienne en deux prises de gélules de différents dosages ou la prise d'une seule dose quotidienne.

Tableau 2 Réductions posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Surface corporelle (SC)	Dose initiale de sélumétinib ^a (mg/deux fois par jour)	Première réduction posologique (mg/dose)		Seconde réduction posologique (mg/dose)	
		Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m ²	20 mg le matin et 10 mg le soir	10	10	10 une fois par jour	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a En fonction de la SC comme indiqué dans le Tableau 1

Les modifications posologiques pour la gestion des effets indésirables associés à ce médicament sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable	Modifications posologiques recommandées
<i>Cardiomyopathie (Voir rubrique 4.4 et 4.8)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Diminution asymptomatique de l'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 10 % ou plus par rapport à la ligne de base et de moins que le niveau inférieur de la normale 	Interrompre le traitement jusqu'à résolution. Reprendre le traitement à une dose réduite.

<ul style="list-style-type: none"> • Diminution symptomatique de la FEVG • Diminution de la FEVG de Grade 3 ou 4 	Interrompt définitivement le traitement.
<i>Troubles visuels (Voir 4.4)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR), 	Interrompt le traitement jusqu'à résolution. Reprendre le traitement à une dose réduite.
<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVR) 	Interrompt définitivement le traitement.
<i>Toxicité gastro-intestinale (Voir rubriques 4.4 et 4.8)</i>	
Diarrhée Grade 3	Interrompt le traitement jusqu'à ce que la toxicité diminue à un grade 0 ou 1. Reprendre le traitement à la même dose. Interrompt définitivement le traitement si pas d'amélioration sous 3 jours.
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée Grade 4 	Interrompt définitivement le traitement.
<ul style="list-style-type: none"> • Colite Grade 3 ou 4 	Interrompt définitivement le traitement.
<i>Toxicité cutanée (Voir rubriques 4.4 et 4.8)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 ou 4 	Interrompt le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre le traitement à une dose réduite.
<i>Élévation des CPK (Voir rubriques 4.4 et 4.8)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Élévation des CPK de Grade 4 • Toute élévation des CPK et myalgie 	Interrompt le traitement jusqu'à ce que la toxicité diminue à un grade 0 ou 1. Reprendre le traitement à une dose réduite. Interrompt définitivement le traitement si pas d'amélioration sous 3 semaines.
<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomyolyse 	Interrompt définitivement le traitement.
<i>Autres effets indésirables (Voir 4.8)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 (intolérable) • Grade 3 	Interrompt le traitement jusqu'à ce que la toxicité diminue à un grade 0 ou 1. Reprendre le traitement à une dose réduite.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 	Interrompt le traitement jusqu'à ce que la toxicité diminue à un grade 0 ou 1. Reprendre le traitement à une dose réduite. Envisager un arrêt.

Interactions médicamenteuses

Évitez la co-administration d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 ou de fluconazole avec Sélumétinib. Si la co-administration avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 ou de fluconazole ne peut être évitée, réduire la dose de sélumétinib comme recommandé dans le tableau 4.

Après l'arrêt de l'administration d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 ou de fluconazole pour 3 demi-vies d'élimination, reprendre la dose de sélumétinib qui a été prise avant l'initiation de l'inhibiteur ou du fluconazole

Tableau 4 Posologie recommandée de Sélumétinib en cas de co-administration avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 ou du fluconazole

Surface cutanée	Si le dosage actuel est de 25 mg/m ² deux fois par jour, réduire à 20 mg/m ² deux fois par jour (mg/dose)		Si le dosage actuel est de 20 mg/m ² deux fois par jour, réduire à 15 mg/m ² deux fois par jour (mg/dose)	
	Matin	Soir	Matin	Soir
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg une fois par jour	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10
1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10
1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20
1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25
1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25
≥ 1.90 m ²	40	40	30	30

Populations particulières

Insuffisance rénale

D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale (IRT) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose de départ doit être réduite à 20 mg/m² de SC, deux fois par jour. Sélumétinib n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Tableau 5 Modifications posologiques recommandées en cas d'insuffisance hépatique modérée

Surface cutanée	Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (mg/dose)	
	Matin	Soir
0.55 – 0.69 m ²	10	10
0.70 – 0.89 m ²	20	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20
1.10 – 1.29 m ²	25	25
1.30 – 1.49 m ²	30	25
1.50 – 1.69 m ²	35	30
1.70 – 1.89 m ²	35	35
≥ 1.90 m ²	40	40

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sélumétinib chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Sélumétinib doit être pris à jeun et le patient ne doit ingérer aucune nourriture ni aucune boisson autre que de l'eau 2 heures avant et 1 heure après la prise (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les gélules de Sélumétinib doivent être prises par voie orale et avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être croquées, dissoutes ou ouvertes.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Des diminutions de la fraction d'éjection $\geq 10\%$ par rapport à la valeur initiale ont été rapportées chez 23 % des 74 patients pédiatriques dans l'étude clinique pivot. Des diminutions de la fraction d'éjection en dessous de la LIN (Limite Inférieure Normale) de l'établissement ont été rapportées chez 4 %. Un cas de diminution de la fraction d'éjection de grade 3 entraînant une réduction de la dose a été rapporté (voir rubrique 4.8). Le délai médian de survenue initiale des événements était de 226 jours. Les diminutions de la fraction d'éjection se sont résolues chez 71% des patients.

Les patients pédiatriques présentant des antécédents d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou une valeur initiale de la FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été étudiés.

Avant de démarrer un traitement par sélumétinib, les patients doivent avoir une fraction d'éjection au-dessus de la LIN de l'établissement.

Pendant le traitement, la FEVG doit être évaluée tous les 3 mois environ, ou plus souvent en fonction du tableau clinique. Une réduction de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

Chez les patients qui interrompent Sélumétinib en raison d'une baisse de la FEVG, il convient d'obtenir une échographie cardiaque ou une IRM cardiaque toutes les 3 à 6 semaines. A la résolution de la diminution de la FEVG à une valeur supérieure ou égale à la LIN, il convient de faire une échographie cardiaque ou une IRM cardiaque tous les 2 à 3 mois ou selon les instructions du cardiologue.

Troubles visuels

Des troubles visuels tels que vision trouble, photophobie, cataracte et hypertension intraoculaire ont été rapportés chez 15% des 74 patients pédiatriques ayant reçu du sélumétinib dans l'étude clinique pivot. Une vision trouble a entraîné une interruption du traitement chez 2,7% des patients. La toxicité oculaire s'est résolue chez 82% des 11 patients.

Il a été observé des cas de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR), de rétinopathie séreuse centrale (RSC) et d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVR) chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs, recevant un traitement par sélumétinib en monothérapie et en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Des cas de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ont été rapportés chez un patient pédiatrique traités par sélumétinib en monothérapie entraînant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Il doit être conseillé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel.

Il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant le début du traitement, régulièrement pendant le traitement et à chaque signalement de nouveaux troubles visuels. Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans réduction de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. En cas de DEPR, le traitement par sélumétinib doit être interrompu et la dose réduite à la reprise du traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'OVR, le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Toxicité gastro intestinale

Une diarrhée est survenue chez 77% des 74 patients pédiatriques qui ont reçu le sélumétinib dans l'étude clinique pivot, dont de grade 3 chez 15% des patients. Une diarrhée entraînant un arrêt définitif

est survenue chez 1,4 % des patients. Une diarrhée entraînant une interruption ou une réduction de la dose est survenue respectivement chez 15 % et 1,4 % des patients. Le délai médian avant l'apparition de la première diarrhée était de 17 jours et la durée médiane de 2 jours.

Des toxicités gastro-intestinales graves, notamment perforation, colite, iléus et obstruction intestinale, sont survenues dans une population de patients adultes atteints de plusieurs types de tumeurs qui ont reçu le sélumétinib seul ou en combinaison avec d'autres agents anticancéreux. La colite est survenue dans une population de patients pédiatriques atteints de plusieurs types de tumeurs qui ont reçu le sélumétinib en monothérapie.

Conseillez aux patients de commencer un agent antidiarrhéique (par exemple, le lopéramide) dès le premier épisode de selles molles et non moulées et d'augmenter l'apport en liquide lors des épisodes de diarrhée. Suspendre ou arrêter définitivement le sélumétinib en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (voir rubrique 4.2).

Toxicité cutanée

Des éruptions cutanées sont survenues chez 91 % des 74 patients pédiatriques qui ont reçu le sélumétinib dans l'étude clinique pivot. Les formes les plus fréquemment rapportées sont une dermatite acnéiforme (54 %), une éruption maculopapuleuse (39 %) et un eczéma (28 %). Une éruption cutanée de grade 3 est survenue chez 8 % des patients. L'éruption a entraîné une interruption de la dose chez 11 % des patients et une réduction de la dose chez 4 % des patients. D'autres toxicités cutanées, notamment le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire grave, sont rapportées dans une population de patients adultes atteints de plusieurs types de tumeurs qui ont reçu le sélumétinib seul ou en combinaison avec d'autres agents anticancéreux.

Surveiller les éruptions cutanées graves. Retenir, réduire la dose ou arrêter définitivement le sélumétinib en fonction la sévérité de l'effet indésirable

Elévation des CPK

Une augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK) a été observée chez 76 % des 74 patients pédiatriques qui ont reçu le sélumétinib dans l'étude clinique pivot, y compris de grade 3 ou 4 chez 9 % des patients. L'augmentation de la CPK a entraîné une réduction de dose chez 7% des patients. Une augmentation de la CPK concomitante à une myalgie est survenue chez 8 % des patients, dont un patient qui a arrêté définitivement le sélumétinib pour cause de myalgie.

La rhabdomyolyse est rapportée dans une population adulte qui a reçu le sélumétinib en monothérapie.

Doser la CPK dans le sérum avant de commencer le sélumétinib, puis périodiquement pendant le traitement et dès que cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la CPK, évaluer les patients pour rechercher une rhabdomyolyse ou d'autres causes. Suspendre, réduire la dose ou arrêter définitivement le sélumétinib en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (voir rubrique 4.2).

Augmentation du taux de vitamine E et risque de saignement

Les gélules de Sélumétinib 10 mg contiennent 32 mg de vitamine E sous forme de l'excipient succinate de D-alpha-tocophéryl polyéthylène glycol 1 000 (TPGS). Les gélules de Sélumétinib 25 mg contiennent 36 mg de vitamine E sous forme de TPGS. La vitamine E peut inhiber l'agrégation plaquettaire et s'opposer aux facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K. Un apport quotidien en vitamine E dépassant les limites recommandées ou sûres peut augmenter le risque de saignement. Un supplément de vitamine E n'est pas recommandé si l'apport quotidien en vitamine E (incluant la quantité de vitamine E dans Sélumétinib et le supplément) dépasse les limites recommandées ou sûres.

Un risque accru d'hémorragie chez les patients peut se produire chez les patients qui reçoivent un antagoniste de la vitamine K ou un antagoniste antiplaquettaire en même temps que Sélumétinib. Les saignements chez ces patients doivent être surveillés. La surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) doit être augmentée, le cas échéant, chez les patients qui prennent un antagoniste de la vitamine K. Les évaluations des anticoagulants doivent être effectuées plus fréquemment, y compris l'INR ou le temps de Quick, et ajuster la dose des antagonistes de la vitamine K ou des antiplaquettaires, selon les cas (voir rubrique 4.5).

Il doit être conseillé aux patients de ne pas prendre de supplément de vitamine E

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

Interactions pharmacocinétiques

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte (âgé de ≥ 18 ans) en bonne santé.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sélumétinib

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (200 mg d'itraconazole deux fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 19 % (IC 90 % [4-35]) et 49 % (IC 90 % [40-59]) chez des volontaires sains adultes.

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A4 (200 mg de fluconazole une fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 26 % (IC 90 % [10-43]) et 53 % (IC 90 % [44-63]) chez des volontaires sains adultes.

Il faut éviter la co-administration de sélumétinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (p. ex. clarithromycine, jus de pamplemousse, kétoconazole par voie orale) et du CYP2C19 (p. ex. ticlopidine). Si la co-administration ne peut pas être évitée, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels événements indésirables (voir rubrique 4.2).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sélumétinib

La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de -26 % (IC 90 % [-17- -34]) et -51 % (IC 90 % [-47- -54]).

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A4 avec sélumétinib.

Substances actives avec des concentrations plasmatiques pouvant être altérées par sélumétinib

In vitro, sélumétinib peut être un inhibiteur de OAT3 et le potentiel d'un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats d'OAT3 administrés concomitamment ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Vitamine E

Les gélules de sélumétinib contiennent de la vitamine E sous forme de l'excipient TPGS. Les patients doivent donc éviter de prendre des suppléments de vitamine E et les évaluations de la coagulation doivent être réalisées plus fréquemment chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Sélumétinib ne doit pas être utilisé chez les hommes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception

Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de démarrer le traitement. Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par sélumétinib et au moins 1 semaine après l'arrêt de celui-ci.

Les hommes et aux femmes (en âge de procréer) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de celui-ci.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sélumétinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sélumétinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Si une patiente ou une partenaire d'un patient recevant sélumétinib tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le sélumétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le sélumétinib et son métabolite actif sont excrétés dans le lait de la souris allaitante (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, les mères ne doivent pas allaiter pendant le traitement par sélumétinib.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du sélumétinib sur la fertilité humaine.

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

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Sélumétinib pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue, d'asthénie et de troubles visuels ont été rapportés pendant le traitement par sélumétinib et les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance du sélumétinib en monothérapie a été évaluée dans une population de 74 patients pédiatriques (20-30 mg/m² deux fois par jour) présentant des NFP liés à la NF1. La durée totale médiane du traitement par sélumétinib chez les patients pédiatriques présentant des NFP liés à la NF1 était de 28 mois (min-max : <1-71 mois), et 23 % des patients ont été exposés au traitement par sélumétinib pendant > 48 mois.

Dans la strate 1 de l'étude pivot de phase II (SPRINT), 50 patients pédiatriques présentant des NFP liés à la NF1 ont été traités par sélumétinib à raison de 25 mg/m² deux fois par jour. Les événements indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥45 %) étaient les suivants : vomissements, rash, créatine phosphokinase sanguine augmentée, diarrhées, nausées, sécheresse cutanée, fatigue, fièvre, rash acnéiforme, hypoalbuminémie, stomatite, aspartate aminotransférase augmentée et périonyxis.

Des interruptions de traitement et des réductions de dose en raison d'événements indésirables ont été rapportées respectivement chez 80 % et 24 % des patients. Les événements indésirables ayant conduit à une modification de la dose de sélumétinib les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements (14 [24,0 %]), les périonyxis (7 [14,0 %]), les diarrhées (6 [12,0 %]) et les nausées (5 [10,0 %]).

Un arrêt définitif du traitement en raison d'événements indésirables a été rapporté chez 12 % des patients. Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement étaient élévation de la créatinine, prise de poids, diarrhées, tumeur maligne des gaines nerveuses, insuffisance rénale aiguë, ulcère cutané.

Tableau récapitulatif des événements indésirables

Le Tableau 4 présente les événements indésirables identifiés dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT. Les événements indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris les cas isolés.

D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

CPK = créatine phosphokinase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase.

^ Voir rubrique 4.8 Description des effets indésirables particuliers

† Tous les événements étaient de grade CTCAE 3, sauf un événement de grade CTCAE 4 à type de CPK sanguine augmentée et un événement de grade CTCAE 4 à type de créatinine sanguine augmentée. Il n'y a eu aucun décès.

*Effets indésirables basés des groupements de termes préférés (Preferred Terms, PT) individuels :

Rash : dermatite acnéiforme, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash érythémateux, rash maculeux

Rash (acnéiforme) : dermatite acnéiforme

Tableau 4 Événements indésirables rapportés dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus†
Affections oculaires	Vision trouble	Fréquent (8 %)	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Fréquent (4 %)	-
	Epistaxis	Très fréquent (28%)	
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Très fréquent (82 %)	Fréquent (6 %)
	Douleurs abdominales	Très fréquent (76%)	
	Diarrhées	Très fréquent (70 %)	Très fréquent (16 %)
	Nausées	Très fréquent (66 %)	Fréquent (2 %)
	Stomatite	Très fréquent (50 %)	-
	Constipation	Très fréquent (34%)	
	Sécheresse buccale	Fréquent (4 %)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^*	Très fréquent (80 %)	Fréquent (6 %)
	Sécheresse cutanée	Très fréquent (60 %)	-
	Rash acnéiforme*	Très fréquent (50 %)	Fréquent (4 %)
	Périorionyx	Très fréquent (48 %)	Fréquent (6 %)
	Prurit	Très fréquent (46%)	
	Dermatite	Très fréquent (36%)	Fréquent (4 %)
	Troubles pileux*	Très fréquent (32 %)	-
Troubles généraux	Événements asthéniques*	Très fréquent (58 %)	-
	Fièvre	Très fréquent (56 %)	Fréquent (8 %)
	Œdème *	Très fréquent (20 %)	-
Troubles musculosquelettiques	Douleurs musculosquelettique	Très fréquent (58%)	

Troubles système nerveux	Céphalées	Très fréquent (48 %)	Très fréquent (20%)
Métabolisme et nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent (22 %)	
Troubles cardiaques	Fraction d'éjection diminuée	Très fréquent (22 %)	
	Tachycardie sinusale	Très fréquent (20%)	
	Pression artérielle augmentée*	Très fréquent (18%)	
Infections	Infections cutanées	Très fréquent (20%)	Fréquent (2%)
Investigations	CPK sanguine augmentée	Très fréquent (79 %)	Fréquent (7 %)
	Hypoalbuminémie	Très fréquent (51 %)	-
	ASAT augmentée	Très fréquent (46 %)	Fréquent (2 %)
	ALAT augmentée	Très fréquent (34 %)	Fréquent (4 %)
	Lipase augmentée	Très fréquent (32%)	Fréquent (5 %)
	Hyperkaliémie	Très fréquent (27%)	
	Hypokaliémie	Très fréquent (18%)	Fréquent (2 %)
	PAL augmentées	Très fréquent (18%)	
	Amylase augmentée	Très fréquent (18%)	
	Hypernatrémie	Très fréquent (18%)	
	Hyponatrémie	Très fréquent (16%)	
	Créatinine sanguine augmentée	Très fréquent (28 %)	Fréquent (2 %)
	Protéinurie	Très fréquent (22 %)	
	Hémoglobine diminuée	Très fréquent (42 %)	Fréquent (4 %)
	Neutrophiles diminués	Très fréquent (33 %)	Fréquent (4 %)
Lymphocytes diminué	Très fréquent (20 %)	Fréquent (3 %)	

Troubles pileaires : alopecie, modification de la couleur des cheveux

Événements asthéniques : fatigue, asthénie

Œdème périphérique : œdème périphérique, œdème

Œdème de la face : œdème périorbitaire, œdème de la face

Dyspnée : dyspnée d'effort, dyspnée, dyspnée de repos

Description d'effets indésirables particuliers

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Dans l'étude SPRINT, une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 11 (22 %) patients ; tous les cas étaient de grade 2, asymptomatiques et se sont résolus sans modification posologique. Le délai médian de première survenue de la réduction de la FEVG était de 226 jours (durée médiane : 78 jours). La majorité des événements indésirables à type de réduction de la FEVG ont été rapportés comme des réductions par rapport à la valeur initiale (réduction ≥ 10 %) mais la valeur était considérée comme étant toujours comprise dans l'intervalle normal. Les patients présentant initialement une FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été inclus dans l'étude pivot.

Une diminution de la FEVG doit être prise en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Vision trouble

Dans l'étude SPRINT, des événements de grade 1 et 2 à type de vision trouble ont été rapportés chez 4 (8 %) patients. Deux patients ont nécessité une interruption de traitement. Tous les événements ont été pris en charge sans réduction de dose. Les examens ophtalmologiques des patients pédiatriques n'ont mis en évidence aucune atteinte rétinienne.

Si un patient signale de nouveaux troubles visuels, un examen ophtalmologique complet est recommandé. Les toxicités rétinienne peuvent être prises en charge par une interruption temporaire, une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Périonyxis

Dans l'étude SPRINT, un périonyxis a été rapporté chez 23 (46 %) patients, le délai médian de première survenue du périonyxis de grade maximum était de 306 jours et la durée médiane des événements était de 96 jours. La majorité de ces événements étaient de grade 1 ou 2 et ont été pris en charge avec un traitement spécifique ou symptomatique et une modification posologique. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Sept patients ont interrompu leur traitement par sélumétinib en raison d'événements indésirables à type de périonyxis, cette interruption de dose ayant pour 3 d'entre eux été suivie d'une réduction de dose (2 patients ont nécessité une seconde réduction de dose). Chez un patient (2 %), l'événement a conduit à l'arrêt du traitement.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine

Des événements indésirables à type d'élévation de la CPK sanguine sont survenus chez 76 % des patients dans l'étude SPRINT. Le délai médian de première survenue de l'augmentation de la CPK de grade maximum était de 106 jours et la durée médiane des événements était de 126 jours. La majorité de ces événements étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolus sans modification de la dose de sélumétinib. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Un événement de grade 4 a conduit à l'interruption du traitement puis à une réduction de la dose.

L'augmentation de la CPK n'a pas entraîné d'événements indésirables à type de myalgie ou de faiblesse musculaire dans l'étude SPRINT.

Toxicités gastro-intestinales

Dans l'étude SPRINT, les vomissements (82 %), les diarrhées (70 %), les nausées (66 %) et les stomatites (50 %) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Des événements de grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (16 %), les nausées (2 %) et les vomissements (6 %). Chez un patient, les diarrhées ont conduit à une réduction de dose puis à l'arrêt du traitement. Aucune réduction de dose ni aucun arrêt de traitement n'a été nécessaire pour les événements indésirables à type de nausées, vomissements ou stomatite. Aucun événement de grade ≥ 4 n'a été rapporté.

Toxicités cutanées

Dans l'étude SPRINT, un rash acnéiforme a été observé chez 25 (50 %) patients (délai médian de survenue : 13 jours ; durée médiane de 60 jours pour l'événement de CTCAE maximum). La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2, ont été observés chez des patients pubères (> 12 ans) et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose. Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 4 % des patients.

D'autres cas de rash (non acnéiformes) ont été observés chez 35 (70 %) patients dans l'étude pivot et étaient principalement de grade 1 ou 2.

Troubles capillaires

Dans l'étude SPRINT, 32 % des patients ont présenté des troubles capillaires (rapportés comme un éclaircissement des cheveux [PT : modification de la couleur des cheveux] et une raréfaction des cheveux [PT : alopecie]). Dans le pool pédiatrique, 13 patients sur 74 (18 %) ont présenté les deux événements pendant le traitement, 22 (30 %) ont présenté au moins un événement indésirable à type d'alopecie et 20 (27 %) ont présenté au moins un événement à type de modification de la couleur des cheveux. Tous les cas étaient de grade 1 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables et de signalement de grossesse disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexes B4 et B5 du PUT).

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, les patients doivent bénéficier de mesures de soutien et être placés sous surveillance si nécessaire. La dialyse est inefficace dans le traitement du surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, code ATC : L01EE04.

Mécanisme d'action

Le sélumétinib est un inhibiteur puissant et sélectif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase*) 1 et 2, qui n'est pas compétitif par rapport à l'ATP. Les protéines MEK 1/2 sont des composants essentiels de la voie RAF-MEK-ERK régulée par RAS, qui est souvent activée dans différents types de cancers. Le sélumétinib bloque l'activité des protéines MEK et inhibe la croissance des lignées cellulaires activées par la voie RAF-MEK-ERK. L'inhibition des protéines MEK peut donc bloquer la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK est activée.

Effets pharmacodynamiques

Dans des modèles de souris génétiquement modifiées de NF1 générant des neurofibromes qui reproduisent le génotype et le phénotype des neurofibromes de type 1 humains, l'administration de sélumétinib par voie orale inhibe la phosphorylation de la protéine ERK et réduit le volume, la prolifération, le nombre et la croissance des neurofibromes.

Électrophysiologie cardiaque

Après une dose orale unique de 75 mg administrée dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 48 adultes sains, le sélumétinib n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc (variation < 10 ms). Une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique a prédit une variation < 10 ms à la dose de 150 mg (3 fois plus élevée que la dose maximale recommandée de 50 mg chez les patients pédiatriques atteints d'une NF1).

(IC 95 % 75,7 – 99,4). La médiane du délai écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie sous traitement n'a pas été atteinte.

Tableau 7 Résultats d'efficacité de l'étude SPRINT en termes de NFP liés à la NF1

Paramètre d'efficacité	SPRINT (N = 50)
Taux de réponse objective ^a	
Taux de réponse objective, % (IC 95 %)	66,0 (51,2 – 78,8)
Meilleure réponse objective, n (%) ^{b, c}	
Réponse complète	0
Réponse partielle confirmée	33 (66 %)
Progression de la maladie	0
Durée de la réponse ^d	
Médiane (IC 95 %), mois	NA (NE – NE)

IC – intervalle de confiance, NE – non estimé, NA – non atteinte

^a Les réponses nécessitaient une confirmation au moins 3 mois après la satisfaction des critères pour la première réponse partielle.

^b Réponse complète : disparition de la lésion cible ; réponse partielle : diminution du volume du NFP cible \geq 20 % par rapport à l'inclusion ; maladie stable : variation de volume par rapport à l'inclusion insuffisante pour répondre aux critères de réponse partielle ou de progression de la maladie ; progression de la maladie : augmentation du volume du NFP cible \geq 20 % par rapport à l'inclusion ou à l'échéance de meilleure réponse documentée.

^c Deux patients n'étaient pas évaluables.

^d Durée de la réponse à compter de la survenue de la réponse d'après l'analyse de Kaplan-Meier chez les patients présentant une réponse partielle confirmée.

À la date de l'analyse, 28 (56 %) patients maintenaient leur réponse partielle confirmée, 2 (4 %) présentaient une réponse partielle non confirmée, 15 (30 %) présentaient une maladie stable et 3 (6 %) présentaient une progression de la maladie.

La médiane du meilleur pourcentage de variation du volume du NFP par rapport à l'inclusion était de -27,85 % (min-max : 2,2 % à -54,5 %)..

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

À la dose recommandée de 25 mg/m² deux fois par jour chez les patients pédiatriques (âgés de 3 à \leq 18 ans), la moyenne géométrique (coefficient de variation [%CV]) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 731 (62 %) ng/ml et celle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament (ASC₀₋₁₂) après la première dose était de 2 009 (35 %) ng-h/ml. Une accumulation minimale d'un facteur d'environ 1,1 a été observée à l'état d'équilibre lors d'une administration deux fois par jour.

Chez les patients pédiatriques, à une dose de 25 mg/m² administrée par voie orale, le sélumétinib a une clairance apparente de 8,8 L/h, un volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre de 78 L et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6,2 heures.

Absorption

Chez les sujets sains adultes, la biodisponibilité orale absolue moyenne du sélumétinib était de 62 %.

Après administration par voie orale, le sélumétinib est absorbé rapidement, avec un pic de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (T_{max}) atteint entre 1 et 1,5 heure après la dose.

Effet de la nourriture

Dans des études cliniques séparées conduites chez des sujets sains adultes et des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées, une dose de 75 mg de sélumétinib administrée avec un repas à forte teneur en lipides a produit une diminution moyenne de la C_{max} respectivement de 50 % et 62 % par rapport à une administration à jeun. L'ASC moyenne du sélumétinib a été réduite respectivement

de 16 % et 19 %, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 1,5 heure (voir rubrique 4.2).

Chez les sujets sains adultes, une dose de 50 mg de sélumétinib administrée avec un repas à faible teneur en lipides a produit une C_{max} 60 % plus basse que celle obtenue à jeun. L'ASC du sélumétinib a été réduite de 38 % et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 0,9 heure (voir rubrique 4.2).

Effet des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le sélumétinib

Les gélules de sélumétinib ne subissent pas de dissolution pH-dépendante. Sélumétinib peut être utilisé de façon concomitante avec les médicaments modifiant le pH gastrique (antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons) sans aucune restriction.

Distribution

Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre du sélumétinib, aux doses allant de 20 à 30 mg/m², allait de 78 à 171 L chez les patients pédiatriques, ce qui indique une distribution modérée dans les tissus.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 98,4 % chez l'être humain. Le sélumétinib se lie principalement à la sérum-albumine (96,1 %), davantage qu'à l' α 1-glycoprotéine acide (< 35 %).

Biotransformation

In vitro, le sélumétinib subit des réactions métaboliques de phase 1, notamment une oxydation de la chaîne latérale, une N-déméthylation et une perte de la chaîne latérale pour former des métabolites amide et acide. Le CYP3A4 est la principale isoforme responsable du métabolisme oxydatif du sélumétinib, le CYP2C19, le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2E1 et le CYP3A5 étant impliqués dans une moindre mesure. Les études *in vitro* indiquent que le sélumétinib subit également des réactions métaboliques de phase 2 directes pour former des glucuronoconjugués, impliquant principalement les enzymes UGT1A1 et UGT1A3. La glucuronoconjugaison est une voie d'élimination importante pour les métabolites de phase 1 du sélumétinib, impliquant plusieurs isoformes UGT.

Après administration par voie orale de ¹⁴C-sélumétinib à des sujets sains masculins, le sélumétinib inchangé (~40 % de la radioactivité) et d'autres métabolites comme le glucuronide du métabolite imidazoindazole (M2 ; 22 %), le sélumétinib-glucuronide (M4 ; 7 %), le N-desméthyl-sélumétinib (M8 ; 3 %), et l'acide N-desméthyl carboxylique (M11 ; 4 %) représentaient la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma humain. Le N-desméthyl-sélumétinib représente moins de 10 % des taux de sélumétinib dans le plasma humain mais il est environ 3 à 5 fois plus puissant que la molécule mère, contribuant à environ 21 % à 35 % de l'activité pharmacologique globale.

Élimination

Chez les volontaires sains adultes, après une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib radiomarqué, 59 % de la dose a été retrouvée dans les selles (19 % sous forme inchangée) et 33 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines (< 1 % sous forme inchangée) au bout de 9 jours de recueil d'échantillons.

Interactions

In vitro, le sélumétinib n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, du CYP3A4 et du CYP2E1. *In vitro*, le sélumétinib n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 et du CYP2B6.

Interactions avec les protéines de transports

D'après les études *in vitro*, le sélumétinib n'est pas un substrat des transporteurs BCRP et P-gp mais il est peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. Les études *in vitro* suggèrent que le sélumétinib n'inhibe pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, la MATE1 et la MATE2K à la dose pédiatrique recommandée. Un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 co-administrés ne peut être exclu.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'exposition à une dose de 50 mg de sélumétinib administrée par voie orale a été évaluée chez des sujets adultes présentant une fonction rénale normale (n = 11) et des sujets atteints d'IRT (n = 12). Le groupe IRT a présenté une C_{max} et une ASC respectivement 16 % et 28 % plus faibles, la fraction libre de sélumétinib étant 35 % plus élevée chez les sujets atteints d'IRT. Par conséquent, les ratios pour la C_{max} et l'ASC de la fraction libre étaient de 0,97 et 1,13 dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Une légère augmentation, d'environ 20 %, du ratio métabolite N-desméthyl/molécule mère pour l'ASC a été détectée dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Étant donné que l'exposition chez les sujets atteints d'IRT était similaire à celle des sujets présentant une fonction rénale normale, aucune évaluation n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence significative sur l'exposition au sélumétinib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Des sujets adultes présentant une fonction hépatique normale (n = 8) et atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n = 8) ont reçu 50 mg de sélumétinib, des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, n = 8) ont reçu une dose de 50 ou 25 mg, et des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, n = 8) ont reçu une dose de 20 mg. Les ASC normalisées en fonction de la dose du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à respectivement 86 % et 69 % des valeurs d'ASC chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition (ASC) au sélumétinib était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) ; les valeurs d'ASC du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient respectivement à 159 % et 141 % (Child-Pugh B) et à 157 % et 317 % (Child-Pugh C) de celles des sujets présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

L'exposition au sélumétinib semble être plus importante chez les volontaires sains adultes japonais, asiatiques non japonais et indiens que chez les volontaires adultes occidentaux. Cependant, il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids ou de la SC (voir rubrique 4.2).

Patients adultes (> 18 ans)

Les paramètres PK chez les volontaires sains adultes et les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées sont similaires à ceux des patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans) atteints de NF1.

Chez les patients adultes atteints de tumeurs solides et ayant reçu du sélumétinib à raison de 75 mg deux fois par jour, les moyennes géométriques (%CV) de la C_{max} et de l'ASC étaient respectivement de 1 307 (76 %) ng/ml et 4 736 (37 %) ng-h/ml. Le pic de concentrations plasmatiques de sélumétinib a été atteint 1,5 heure après la dose avec une demi-vie d'élimination moyenne de 7,8 heures. La C_{max} et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 25 mg à 150 mg, et l'administration de 75 mg de sélumétinib deux fois par jour a produit une accumulation minime d'un facteur d'environ 1,2.

5.3. Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Le sélumétinib ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène *in vitro*, mais il a produit une augmentation des érythrocytes immatures micronucléés (aberrations chromosomiques) dans des études du micronoyau chez la souris, principalement via un mode d'action aneugène. L'exposition moyenne à la fraction libre (C_{max}) à la dose sans effet observable (*No Observed Effect Level*, NOEL) était environ 27 fois supérieure à l'exposition clinique à la fraction libre à la dose maximale recommandée chez l'être humain (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 25 mg/m².

Carcinogénicité

Le sélumétinib ne s'est pas révélé carcinogène dans une étude de 6 mois conduite chez des souris transgéniques rasH2 à des expositions à la fraction libre correspondant à 24 fois (femelles) et 16 fois (mâles) l'ASC clinique de la fraction libre à la MRHD, ni dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat à des expositions à la fraction libre correspondant à 2,9 fois (femelles) et 3,7 fois (mâles) l'ASC clinique de la fraction libre à la MRHD.

Toxicité en administration répétée

Dans des études de toxicité en administration répétée conduites chez la souris et le rat, les principaux effets observés après l'exposition au sélumétinib étaient cutanés, à savoir des croûtes associées à des érosions microscopiques et à des ulcérations chez le rat à une exposition à la fraction libre similaire à l'exposition clinique (ASC de la fraction libre) à la MRHD ; des inflammations et ulcérations au niveau du tractus GI chez la souris associées à des anomalies secondaires au niveau du foie et du système lymphoréticulaire à des expositions à la fraction libre correspondant à environ 28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD ; et une dysplasie du cartilage de croissance (physaie) chez le rat mâle à une exposition à la fraction libre correspondant à 11 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD. Les anomalies GI ont montré des signes de réversibilité après une période de récupération. La réversibilité n'a pas été évaluée pour les toxicités cutanées et la dysplasie physaie.

Toxicité sur la reproduction

Fertilité

Dans une étude de 6 mois conduite chez la souris, le sélumétinib n'a pas affecté les performances d'accouplement des mâles à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg deux fois par jour, correspondant à environ 22 fois l'exposition clinique chez l'être humain basée sur l'ASC de la fraction libre à la MRHD. Chez les souris femelles exposées au sélumétinib à raison de 12,5 mg/kg deux fois par jour, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées, mais le nombre de fœtus vivants a été légèrement réduit. Après une période d'arrêt du traitement de trois semaines, aucun effet n'était apparent sur aucun de ces paramètres. La dose sans effet toxique observable (*no observed adverse effect level*, NOAEL) en termes de toxicité maternelle et d'effets sur les performances de reproduction était de 2,5 mg/kg deux fois par jour (environ 3,5 fois l'exposition à la fraction libre chez l'être humain à la MRHD).

Toxicité embryo-fœtale

Dans des études du développement embryo-fœtal conduites chez la souris, le sélumétinib a entraîné une réduction du nombre de fœtus vivants en raison d'une augmentation des pertes postimplantatoires, une réduction des poids moyens des fœtus et des portées, et une incidence accrue d'ouverture prématurée des yeux et de fentes palatines à des niveaux de dose n'ayant pas induit de toxicité maternelle significative. Ces effets ont été observés à une exposition correspondant à >3,5 fois l'exposition clinique à la MRHD basée sur l'ASC de la fraction libre, et indiquent que le sélumétinib pourrait causer des anomalies chez le fœtus.

Développement pré et postnatal

L'administration de sélumétinib à des souris gravides à partir du jour de gestation 6 jusqu'au jour de lactation 20 a entraîné une diminution du poids des petits, et moins de petits ont rempli le critère de contraction pupillaire le jour 21 post-partum. L'incidence des malformations (ouverture prématurée des yeux et fentes palatines) était augmentée à tous les niveaux de dose. Les malformations se sont produites à une concentration maternelle (C_{max}) 0,4 fois inférieure à la concentration clinique moyenne de la fraction libre à la MRHD.

Le sélumétinib et son métabolite actif ont été excrétés dans le lait des souris allaitantes à des concentrations à peu près équivalentes à celles retrouvées dans le plasma.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α -tocophéryl polyéthylène glycol).

Enveloppe de la gélule

Hypromellose (E 464)

Carraghénane

Chlorure de potassium

Dioxyde de titane (E 171)

Cire de carnauba
Encre d'impression
Gomme-laque
Oxyde de fer noir
Propylène glycol

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne pas retirer l'absorbant d'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique PEHD avec fermeture de sécurité enfant et absorbant d'humidité à base de gel de silice, contenant 60 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ASTRAZENECA France

Tour Carpe Diem
31 place des Corolles
92400 COURBEVOIE
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 027 5 8 : 60 gélules en flacon (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, dermatologie et aux oncologues ou médecins compétents en cancérologie.

