

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## ANNEXE I

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**VOXELOTOR 500 mg, comprimés pelliculés**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

VOXELOTOR 500 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de VOXELOTOR.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé biconvexe de forme ovale, jaune pâle à jaune, portant l'inscription « GBT 500 » sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

VOXELOTOR est indiqué pour le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide ou présentant une intolérance à l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide.

VOXELOTOR peut être administré seul ou en association avec l'hydroxyurée (HU)/de l'hydroxycarbamide.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie recommandée de VOXELOTOR est de 1 500 mg à prendre par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture. En cas d'oubli d'une dose, l'administration doit être poursuivie le jour suivant la dose oubliée.

VOXELOTOR peut être administré avec ou sans hydroxyurée (HU)/de l'hydroxycarbamide.

##### Usage pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du VOXELOTOR dans la drépanocytose ont été établies chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 12 ans dans l'étude GBT440-031 (HOPE). L'étude HOPE a recruté un total de 29 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans, parmi lesquels 14 patients pédiatriques ont reçu le VOXELOTOR 1 500 mg une fois par jour et 15 patients pédiatriques ont reçu le VOXELOTOR 900 mg une fois par jour.

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ont été similaires à celles observées chez les adultes.

Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans traités par le VOXELOTOR ont été similaires, en termes de nature et de fréquence, à ceux observés chez les adultes.

##### Population âgée

Les études cliniques du VOXELOTOR n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus pour étudier s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

##### Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du VOXELOTOR n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Le VOXELOTOR n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.2). Aucune modification de la dose n'est recommandée.

### Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique sévère augmente l'exposition au VOXELOTOR. La posologie recommandée de VOXELOTOR chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) est de 1 000 mg à prendre une fois par jour avec ou sans nourriture. Aucun ajustement posologique du VOXELOTOR n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

### Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec le VOXELOTOR doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 est inévitable, la posologie de VOXELOTOR doit être ajustée comme recommandé ci-dessous.

**Tableau 1 : Posologie de VOXELOTOR recommandée en cas de médicaments concomitants**

Médicament concomitant	Posologie de VOXELOTOR recommandée
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	2 000 mg une fois par jour

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de VOXELOTOR doivent être avalés entiers. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. (Voir rubrique 4.4.)

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

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par VOXELOTOR dans les essais cliniques. Les manifestations cliniques peuvent inclure une éruption généralisée, de l'urticaire, un léger essoufflement, un léger œdème facial et une éosinophilie.

Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, interrompre le VOXELOTOR et administrer un traitement médical approprié. Ne pas réinstaurer le traitement par VOXELOTOR chez les patients qui ont présenté ces symptômes lors d'une utilisation antérieure.

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

#### Effet d'autres médicaments sur le VOXELOTOR

##### *Inducteurs puissants du CYP3A4*

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques du VOXELOTOR et peut entraîner une diminution de l'efficacité. Évitez la co-administration de VOXELOTOR avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et remplacez ces médicaments par des médicaments alternatifs lorsque cela est possible. Augmenter la dose de VOXELOTOR lorsque la co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est inévitable (voir rubrique 4.2).

#### Effet du VOXELOTOR sur d'autres médicaments

Le VOXELOTOR a entraîné une augmentation de l'exposition systémique au midazolam (un substrat sensible du CYP3A4). Éviter la co-administration du VOXELOTOR avec les substrats sensibles du CYP3A4 à index thérapeutique étroit.

Si l'utilisation concomitante est inévitable, envisager une réduction de la dose du ou des substrats sensibles du CYP3A4.

#### Interférence avec les analyses biologiques

L'administration du VOXELOTOR peut interférer avec la mesure des sous-types d'Hb (HbA, HbS et HbF) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Si une quantification précise des espèces d'Hb est nécessaire, la chromatographie doit être effectuée lorsque le patient ne reçoit pas de traitement par le VOXELOTOR.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du VOXELOTOR chez la femme enceinte pour évaluer le risque associé au médicament d'anomalies congénitales majeures, d'avortement spontané ou de toxicité maternelle ou fœtale.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VOXELOTOR pendant la grossesse.

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence du VOXELOTOR dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la sécrétion de lait. Le VOXELOTOR a été détecté dans le lait des rates allaitantes. Les concentrations plasmatiques du VOXELOTOR chez les rates gravides ont été plus élevées que la concentration dans le lait. Lorsqu'un médicament est présent dans le lait animal, il est probable qu'il soit également présent dans le lait maternel. La concentration du VOXELOTOR dans le lait animal n'est pas nécessairement prédictive de la concentration du médicament dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, incluant des changements au niveau du système hématopoïétique, informer les patientes que l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par le VOXELOTOR et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de traitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du VOXELOTOR sur la fertilité chez l'Homme. Chez les rats, des effets sur la motilité et la morphologie des spermatozoïdes sans impact sur la fertilité ont été observés (voir section 5.3), mais l'existence de ces effets chez l'Homme n'est pas connue.

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets du VOXELOTOR sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les études de pharmacologie de sécurité n'ont identifié aucun effet indésirable ou effet du VOXELOTOR sur le SNC.

## 4.8. Effets indésirables

### Expérience des essais cliniques

La sécurité d'emploi du VOXELOTOR a été évaluée dans l'étude GBT440-031 (HOPE), une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Dans cette étude, 88 patients ont reçu le VOXELOTOR 1 500 mg et 91 patients ont reçu le placebo par voie orale une fois par jour. 74 et 65 patients ont reçu le VOXELOTOR 1 500 mg une fois par jour pendant respectivement  $\geq 24$  semaines et  $\geq 48$  semaines.

Des effets indésirables graves considérés comme liés au médicament à l'étude par les investigateurs sont survenus chez 3 % (3/88) des patients recevant le VOXELOTOR 1 500 mg. Ces effets ont inclus des céphalées, une hypersensibilité médicamenteuse et une embolie pulmonaire chez 1 patient dans chaque cas. Un arrêt définitif du traitement en raison d'un effet indésirable (grades 1–4) est intervenu chez 5 % (4/88) des patients ayant reçu le VOXELOTOR 1 500 mg.

Des modifications posologiques (réduction de dose ou interruption de traitement) en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 41 % (36/88) des patients ayant reçu le VOXELOTOR.

Les effets indésirables nécessitant une interruption de traitement chez plus d'un patient ayant reçu le VOXELOTOR 1 500 mg ont inclus une diarrhée, des céphalées, une éruption et des vomissements.

Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans traités par le VOXELOTOR a été similaire à celui observé chez les patients adultes.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables du VOXELOTOR sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et terme préférentiel (voir Tableau 2). Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000) ; Très rare (< 1/10\ 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données d'essais cliniques disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients recevant le VOXELOTOR dans HOPE**

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables <sup>a</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Diarrhée Douleurs abdominales <sup>b</sup> Nausées
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue
Très fréquent	Maux de tête
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Éruption <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Les effets indésirables étaient de grade 1 ou 2, à l'exception de la diarrhée (1), des nausées (1), de l'éruption (1), de l'éruption généralisée (3) et de l'hypersensibilité (1) qui étaient de grade 3.

<sup>b</sup> Les douleurs abdominales (termes préférentiels groupés) ont inclus les termes préférentiels suivants : douleurs abdominales et douleurs abdominales hautes.

<sup>c</sup> L'éruption (termes préférentiels groupés) inclut les termes préférentiels suivants : éruption, urticaire, éruption généralisée, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, éruption papuleuse, éruption érythémateuse et éruption vésiculaire.

### **Description de certains effets indésirables**

#### *Effets gastro-intestinaux (GI)*

Dans l'étude pivot de phase III, les événements indésirables gastro-intestinaux liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées, des douleurs abdominales et des nausées accompagnées de diarrhée et de nausées présentant un effet dose-dépendant. La diarrhée était l'effet le plus fréquent, elle a été rapportée chez 20,5 %, 17,4 % et 9,9 % des patients des groupes respectivement VOXELOTOR 1 500 mg, 900 mg et placebo. La majorité des diarrhées rapportées étaient de grade 1-2.

#### *Éruption cutanée*

Dans l'étude pivot de phase III, une éruption a été rapportée chez 13,6 %, 10,9 % et 9,9 % des patients des groupes respectivement VOXELOTOR 1 500 mg, 900 mg et placebo, certains ayant nécessité l'arrêt du médicament à l'étude.

### **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe B5 du PUT).

## **4.9. Surdosage**

Des doses quotidiennes de VOXELOTOR jusqu'à 1 500 mg (ou équivalent) ont été évaluées dans les essais cliniques. Il y a eu un cas de surdosage dans l'étude GBT440-031, où un patient a pris au total une dose de 3 000 mg en une fois. Aucun effet indésirable (EI) n'a été associé à cet événement.

En cas de suspicion de surdosage, le traitement repose sur des mesures générales de soutien.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : non encore attribué.**

#### **Mécanisme d'action**

Le VOXELOTOR est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS) qui se lie à l'HbS avec une stœchiométrie de 1/1 et présente une partition préférentielle en globules rouges (GR).

En augmentant l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, le VOXELOTOR montre une inhibition dose-dépendante de la polymérisation de l'HbS. Les études non cliniques suggèrent que le VOXELOTOR peut inhiber la falciformation des GR, améliorer la déformabilité des GR et réduire la viscosité du sang total.

### **Effets pharmacodynamiques**

L'effet pharmacodynamique du traitement par le VOXELOTOR s'est manifesté par une augmentation dose-dépendante de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, déterminée par la variation de p50 (pression partielle d'oxygène pour laquelle la saturation de l'Hb en oxygène est de 50 %) qui a fait preuve d'une corrélation linéaire avec l'exposition au VOXELOTOR.

L'effet pharmacodynamique du traitement par le VOXELOTOR s'est également manifesté par une réduction dose-dépendante des mesures cliniques de l'hémolyse (bilirubine indirecte et pourcentage de réticulocytes).

### **Électrophysiologie cardiaque**

À des concentrations plasmatiques environ 2 fois supérieures aux concentrations thérapeutiques, le VOXELOTOR n'allonge pas l'intervalle QT de manière cliniquement pertinente.

### **Efficacité et sécurité clinique**

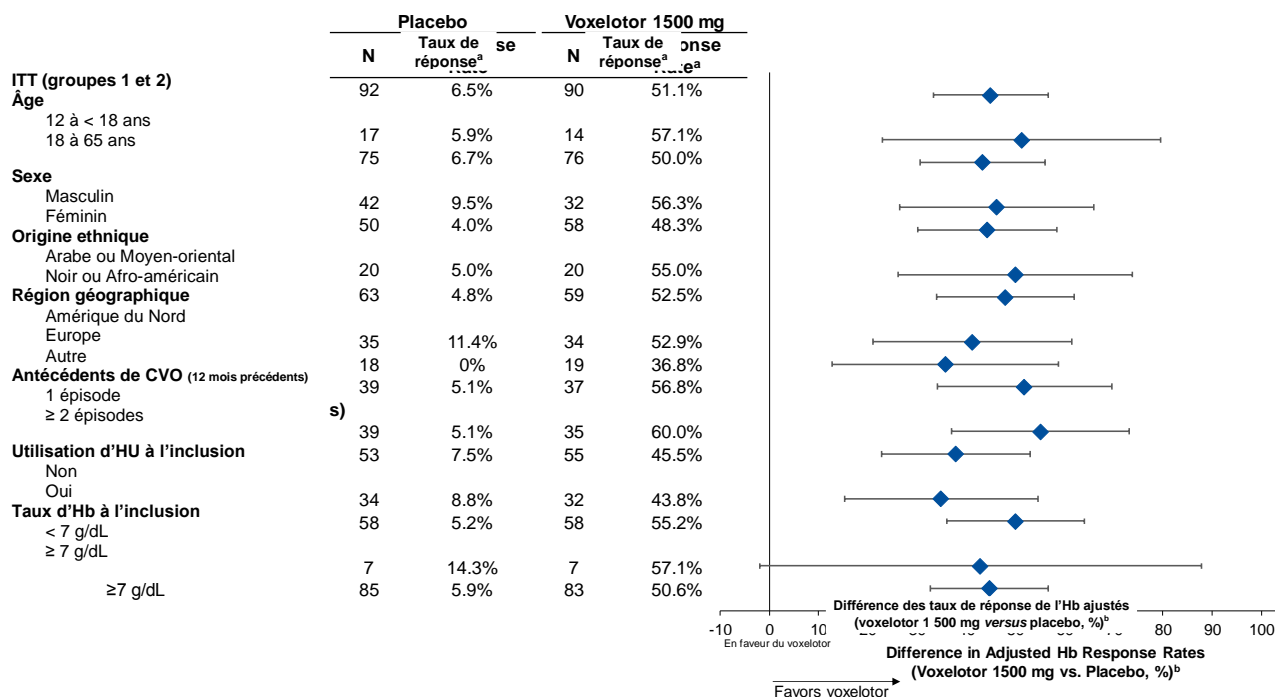
L'efficacité et la sécurité d'emploi du VOXELOTOR dans la drépanocytose (SCD) ont été évaluées dans HOPE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (NCT03036813) / (EudraCT2016-003370-40). Dans cette étude, 274 patients ont été randomisés pour recevoir une administration orale quotidienne de VOXELOTOR 1 500 mg (N = 90), de VOXELOTOR 900 mg (N = 92) ou de placebo (N = 92). Les patients ont été inclus s'ils avaient présenté entre 1 et 10 crises vaso-occlusives (CVO) au cours des 12 mois précédant le recrutement et s'ils avaient un taux d'hémoglobine (Hb) à l'inclusion compris entre  $\geq 5,5$  et  $\leq 10,5$  g/dL. Les patients éligibles recevant des doses stables d'hydroxyurée depuis au moins 90 jours étaient autorisés à poursuivre le traitement par hydroxyurée pendant toute l'étude. La randomisation a été stratifiée selon que les patients recevaient déjà de l'hydroxyurée (oui, non), en fonction de la région géographique (Amérique du Nord, Europe, Autre) et de l'âge (12 à < 18 ans, 18 à 65 ans). L'étude a exclu les patients qui avaient reçu des transfusions de globules rouges (GR) et de l'érythropoïétine au cours respectivement des 60 jours et des 28 jours précédant le recrutement, présentaient une insuffisance rénale, une maladie hépatique non contrôlée, étaient enceintes ou allaitaient.

La majorité des patients avaient le génotype HbSS ou HbS/bêta0-thalassémie (90 %) et recevaient un traitement de fond par hydroxyurée (65 %). L'âge médian était de 24 ans (intervalle : 12 à 64 ans) ; 46 (17 %) patients étaient âgés de 12 à < 18 ans. Le taux médian d'Hb à l'inclusion était de 8,5 g/dL (5,9 à 10,8 g/dL). 115 (42 %) patients avaient présenté 1 CVO et 159 (58 %) 2 à 10 CVO au cours des 12 mois précédant le recrutement.

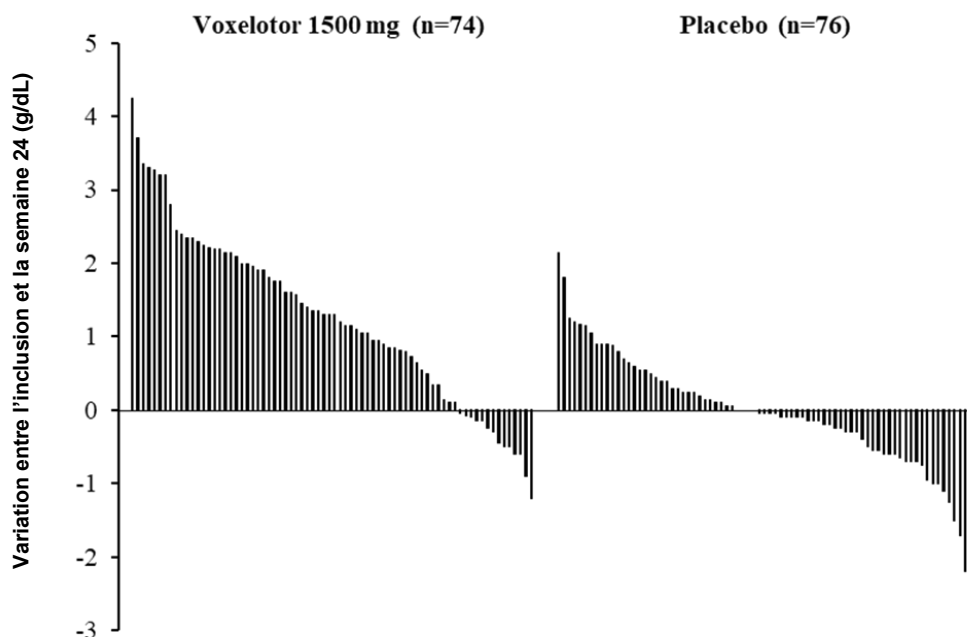
L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse de l'Hb, définie comme une augmentation de l'Hb > 1 g/dL entre l'inclusion et la semaine 24 chez les patients traités par le VOXELOTOR 1 500 mg versus placebo. Le taux de réponse pour le VOXELOTOR 1 500 mg a été de 51,1 % (46/90) versus 6,5 % (6/92) dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Aucun sous-groupe aberrant n'a été observé (Figure 1). La distribution de la variation de l'Hb par rapport à l'inclusion pour les patients individuels terminant 24 semaines de traitement par le VOXELOTOR 1 500 mg ou le placebo est représentée dans la Figure 2.

**Figure 1 : Réponse de l'hémoglobine à la semaine 24 par sous-groupe (VOXELOTOR 1 500 mg versus placebo) – population ITT**

**Population**



**Figure 2 : Variation individuelle du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 24 chez les patients ayant terminé 24 semaines de traitement\***



\* Environ 82 % des patients randomisés ont terminé 24 semaines de traitement.

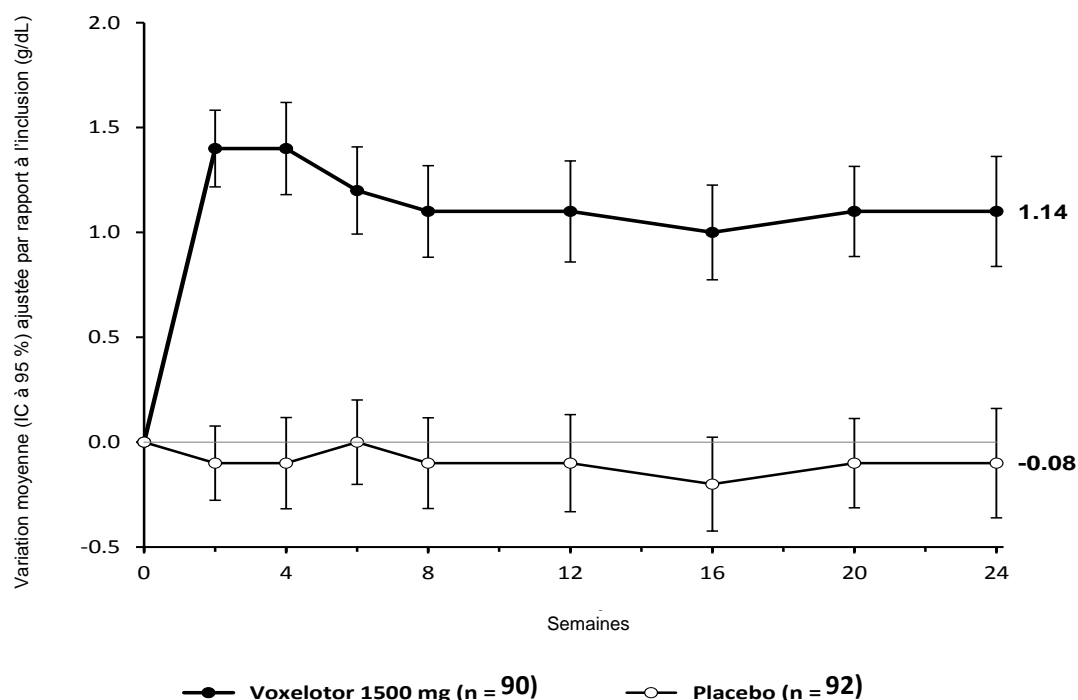
L'augmentation moyenne ajustée du taux d'Hb a été de 1,14 g/dL dans le groupe 1 500 mg et de - 0,08 g/dL dans le groupe placebo. L'augmentation de l'Hb a été observée à partir de la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 (Figure 3). Les diminutions des mesures cliniques de l'hémolyse ont montré la même évolution dans le temps que l'amélioration de l'hémoglobine.

Une évaluation supplémentaire de l'efficacité a porté sur la variation de l'Hb, le pourcentage de variation de la bilirubine indirecte et le pourcentage de réticulocytes entre l'inclusion et la semaine 24 (Tableau 3).

**Tableau 3 : Variation moyenne (ES) ajustée de l'hémoglobine et des mesures cliniques de l'hémolyse entre l'inclusion et la semaine 24**

	<b>VOXELOTOR 1 500 mg QD (N = 90)</b>	<b>Placebo (N = 92)</b>	<b>Valeur de p</b>
Hémoglobine	1,14 g/dL (0,13)	-0,08 g/dL (0,13)	< 0,001
Bilirubine indirecte	-29,08 % (3,48)	-3,16 % (3,52)	< 0,001
Pourcentage de réticulocytes	-19,93 % (4,60)	4,54 % (4,60)	< 0,001

**Figure 3 : Variation moyenne ajustée de l'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 24 chez les adultes et les adolescents atteints de SCD**



### **Population pédiatrique**

La sécurité d'emploi et l'efficacité du VOXELOTOR dans la drépanocytose ont été établies chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 12 ans. L'utilisation du VOXELOTOR dans la drépanocytose est étayée par les preuves d'une étude adéquate et bien contrôlée conduite chez des adultes et des patients pédiatriques (étude HOPE). L'étude HOPE a recruté un total de 29 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans, parmi lesquels 14 patients pédiatriques ont reçu le VOXELOTOR 1 500 mg une fois par jour et 15 patients pédiatriques ont reçu le VOXELOTOR 900 mg une fois par jour (voir rubrique 4.8). La sécurité d'emploi et l'efficacité du VOXELOTOR chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ont été similaires à celles observées chez les adultes (voir rubrique 4.2) Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans traités par le VOXELOTOR ont été similaires, en termes de nature et de fréquence, à ceux observés chez les adultes (voir rubrique 4.8).

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le VOXELOTOR est absorbé dans le plasma, puis distribué de manière prédominante dans les GR en raison de sa liaison préférentielle à l'Hb. La principale voie d'élimination du VOXELOTOR est la voie métabolique, avec excrétion ultérieure des métabolites dans l'urine et les fèces.

La PK est linéaire et les expositions au VOXELOTOR augmentent de façon proportionnelle, après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées (Tableau 4), dans le sang total, le plasma et les GR. L'état d'équilibre après l'administration répétée est atteint dans un délai de 8 jours et les expositions au VOXELOTOR sont compatibles avec une accumulation prévisible d'après les données obtenues en administration unique chez les patients atteints de SCD.

**Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques du VOXELOTOR dans le plasma et le sang total**

Paramètre PK	VOXELOTOR Moyenne géométrique (CV %)	1 500 mg
<b>PK dans le plasma</b>		
ASC <sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)	246 (27,7)	
C <sub>max</sub> (µg/ml)	12,6 (24,8)	
Demi-vie (heures)	35,5 (25)	
<b>PK dans le sang total</b>		
ASC <sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)	3 820 (35)	
C <sub>max</sub> (µg/ml)	179 (33,1)	

### **Absorption**

Le T<sub>max</sub> médian dans le plasma et dans le sang total après l'administration orale est de 2 heures. Les concentrations maximales moyennes dans le sang total et dans les GR sont observées entre 6 et 18 heures après l'administration orale.

### **Effet de l'alimentation**

Un repas riche en graisses et en calories a augmenté l'ASC du VOXELOTOR de 42 % et la C<sub>max</sub> de 45 % dans le sang total versus l'ASC et la C<sub>max</sub> à jeun. De même, l'ASC a augmenté de 42 % et la C<sub>max</sub> de 95 % dans le plasma.

### **Distribution**

Le volume de distribution apparent du VOXELOTOR dans le compartiment central et le compartiment périphérique est respectivement de 338 L et 72,2 L dans le plasma. La liaison aux protéines est de 99,8 % in vitro. Le rapport sang/plasma est d'environ 15/1 chez les patients atteints de SCD.

### **Biotransformation**

Les études in vitro et in vivo indiquent que le VOXELOTOR est fortement métabolisé par métabolisme de phase I (oxydation et réduction), de phase II (glucuronidation) et des associations de phase I et II. L'oxydation du VOXELOTOR est principalement médiée par le CYP3A4, avec une contribution mineure des CYP2C19, CYP2B6 et CYP2C9.

### **Élimination**

La moyenne géométrique (CV %) de la demi-vie d'élimination terminale du VOXELOTOR chez les patients atteints de SCD est de 35,5 heures (25 %) avec une diminution parallèle des concentrations dans le plasma, le sang total et les GR. La clairance orale apparente du VOXELOTOR a été estimée à 6,7 L/h dans le plasma chez les patients atteints de SCD.

### **Populations particulières**

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du VOXELOTOR n'a été observée sur la base de l'âge (12 à 59 ans), du sexe, du poids corporel (28 à 135 kg) ou de la présence d'une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine [CLcr] 15–89 ml/min) ou d'une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A et B). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) ont montré une ASC du VOXELOTOR plus élevée de 90 % dans le sang total versus les patients avec une fonction hépatique normale (voir Posologie et mode d'administration [Rubrique 4.2]).

### **Patients pédiatriques**

Les paramètres pharmacocinétiques du VOXELOTOR ont été similaires chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et chez les adultes.



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

Aucun effet cliniquement significatif de la fonction rénale n'a été observé sur l'excrétion du VOXELOTOR. Après une dose unique de 900 mg de VOXELOTOR, les expositions dans le sang total chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont été plus faibles de 25 % versus les témoins sains.

Les concentrations plasmatiques non liées ont été comparables. Le VOXELOTOR n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

### **Patients présentant une insuffisance hépatique**

L'ASC du VOXELOTOR dans le sang total a été plus élevée de 14 % et de 15 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (Child Pugh A et B) et plus élevée de 90 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) versus les patients avec une fonction hépatique normale. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), la posologie recommandée de VOXELOTOR est de 1 000 mg à prendre une fois par jour avec ou sans nourriture. Aucun ajustement posologique du VOXELOTOR n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. (Voir Posologie et mode d'administration [Rubrique 4.2])

### **Patients avec le génotype HbSC**

L'ASC et la Cmax du VOXELOTOR à l'état d'équilibre dans le sang total ont été plus élevées de 50 % et de 45 % chez les patients avec le génotype HbSC (n = 11) versus les patients avec le génotype HbSS (n = 220) et l'ASC et la Cmax du VOXELOTOR à l'état d'équilibre dans le plasma ont été plus élevées de 23 % et de 15 % chez les patients avec le génotype HbSC versus les patients avec le génotype HbSS.

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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### **Toxicologie en administration répétée**

Les études pivots de toxicologie en administration répétée ont inclus des études de 4 semaines, 13 semaines et 26 semaines chez le rat ; une étude de 4 semaines chez le chien ; et des études de 13 semaines et de 39 semaines chez le singe. Les principaux résultats associés à l'administration de doses répétées de VOXELOTOR ont été des variations des paramètres hématologiques accompagnés de modifications histologiques dans certains organes hématopoïétiques et d'une intolérance GI attribuée à une irritation locale. Les autres résultats attribués au VOXELOTOR incluent l'induction des enzymes CYP dans le foie des souris et des rats, l'altération de la réponse antigénique dépendante des lymphocytes T chez les rongeurs et les signes et l'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) chez les singes.

### **Cancérogenèse**

Le VOXELOTOR n'a pas été carcinogène dans une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques RasH2 à des doses orales de 30, 150 ou 500 mg/kg/jour. Dans une étude de 104 semaines chez des rats, dans laquelle le VOXELOTOR a été administré à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour (correspondant à 0,7, 1,8 et 3,6 fois l'exposition quotidienne chez les patients sur la base de l'ASC dans le sang), des incidences accrues d'adénome hépatocellulaire et de phéochromocytome bénin ont été observées respectivement dans le foie et la médullosurrénale des rats femelles ayant reçu 100 mg/kg/jour. Aucun effet du VOXELOTOR sur l'incidence des néoplasmes n'a été observé chez les rats mâles. L'incidence accrue d'adénome hépatocellulaire chez les rats femelles a été attribuée à l'induction des enzymes métabolisant les médicaments (CYP) dans cette espèce. Les tumeurs associées à l'induction des enzymes CYP chez les rongeurs sont considérées comme ayant peu de pertinences sur le risque chez l'Homme.

### **Génotoxicité**

Le VOXELOTOR n'a pas été génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (Ames), le test Comet chez le rat ou le test du micronoyau chez le rat.

### Reproduction et développement

Dans les études de développement embryon-fœtal, le VOXELOTOR a été administré par voie orale à des rates gravides à des doses de 15, 50 et 250 mg/kg/jour (jours de gestation 7 à 17) et à des lapines gravides à des doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour (jours de gestation 7 à 19) pendant l'organogenèse. Une toxicité maternelle a été observée aux niveaux de dose les plus élevés dans ces études, correspondant à 2,8 fois (rates) et 0,3 fois (lapines) les expositions chez les patients recevant le VOXELOTOR à la dose quotidienne recommandée. Aucune toxicité sur le développement n'a été observée chez le rat ou le lapin.

Dans une étude de développement pré et postnatal, le VOXELOTOR a été administré par voie orale à des rates gravides à des doses de 15, 50 et 250 mg/kg/jour (du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation). Les poids corporels maternels ont diminué à la dose de 250 mg/kg/jour et cette diminution s'est maintenue jusqu'à la fin de la lactation. Les résultats observés dans la descendance ont inclus une réduction de la survie et une diminution des poids corporels pendant toute la lactation, le sevrage et la maturation. Les effets dans la descendance ont été observés à la dose maternelle de 250 mg/kg/jour avec une exposition correspondant à environ 2,8 fois l'exposition chez les patients à la dose recommandée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### **Noyau du comprimé**

Silice colloïdale anhydre  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline  
Laurylsulfate de sodium

#### **Pelliculage du comprimé**

Polyéthylène glycol 3350  
Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane  
Oxyde de fer jaune.

### **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.

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

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 90 comprimés munis d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant une cartouche de dessiccant de gel de silice et un arrimage en polyester de longueur appropriée.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS FRANCE SAS**

1 RUE FAVART  
75002 PARIS

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

- CIP34009 589 033 2 8 : Flacon en PEHD de 90 comprimés

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription médicale réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang, en pédiatrie ou en médecine interne.