

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dordaviprone 125 mg, gélule.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 125 mg de dordaviprone (sous forme de chlorhydrate de dordaviprone). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule dure blanche opaque.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Critères d'octroi des AAC

Critères d'éligibilité :

- Patient enfant à partir de 10 kg de poids corporel, adolescent ou adulte
- Atteint d'un gliome diffus de la ligne médiane porteur d'une mutation H3K27M confirmé par RENOCLIP
- Ne participant pas aux études BIOMEDE 2.0 ou ACTION Ph3b
- En rechute après au moins une ligne de traitement comprenant la radiothérapie
- Après discussion et recommandation de prescription par la RCP moléculaire nationale afin de prendre en compte le profil moléculaire, le cas échéant, et d'explorer les alternatives thérapeutiques
- Fonctions hépatique et rénale normales
- Nombre absolu de neutrophiles  $> 1.5 \times 10^9/L$  et nombre de plaquettes  $> 100 \times 10^9/L$
- Absence de grossesse ou d'allaitement
- Mise en place d'une contraception chez les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer pendant la durée du traitement et pendant 1 mois après la dernière dose

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La sélection des patients pour le traitement par dordaviprone doit être fondée sur la mise en évidence d'une mutation H3K27M dans les échantillons tumoraux.

Examen recommandé avant l'initiation :

Un ECG et un bilan biologique, incluant notamment NFS, électrolytes et tests des fonctions hépatique et rénale, doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par dordaviprone, puis régulièrement pendant le traitement, selon l'évaluation clinique.

Posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 625 mg par voie orale, une fois par jour, deux fois par semaine.

Chez les enfants et adolescents pesant au moins 10 kg, la dose recommandée est basée sur le poids corporel (voir Tableau 1).

**Tableau 1 : Posologie recommandée en fonction du poids corporel pour les patients pédiatriques**

Poids corporel (kg)	Dose recommandée
10 à <12,5	125 mg (1 gélule) par jour deux fois par semaine
12,5 à <27,5	250 mg (2 gélules) par jour deux fois par semaine
27,5 à <42,5	375 mg (3 gélules) par jour deux fois par semaine
42,5 à <52,5	500 mg (4 gélules) par jour deux fois par semaine
≥52,5	625 mg (5 gélules) par jour deux fois par semaine

La dose recommandée de dordaviprone n'a pas été établie chez les patients pédiatriques pesant moins de 10 kg.

Dordaviprone doit être administrée deux fois par semaine pendant 2 jours consécutifs chaque semaine (par exemple les jours 1 et jours 2 de chaque semaine), correspondant aux jours 1 et 2, jours 8 et 9, jours 15 et 16, jours 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours.

#### Durée du traitement

Poursuivre le traitement par dordaviprone jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

#### Modalités d'administration

Prendre dordaviprone à jeun (au moins 1 heure avant ou 3 heures après un repas).

Avaler les gélules entières. Pour les patients incapables d'avaler les gélules entières, se munir de gants et d'un masque puis ouvrir chaque gélule avant l'administration, mélanger le contenu dans environ 15 à 30mL de liquide (boisson énergétique, jus de pomme, limonade ou eau) puis administrer par voie orale sous forme liquide. Une fois le mélange préparé, l'administrer dans un délai maximal de 2 heures ; au-delà, jeter la préparation et préparer une nouvelle dose.

#### Vomissements

En cas de vomissement après la prise d'une dose, ne pas reprendre de dose supplémentaire et prendre la dose suivante à l'horaire habituel.

#### Dose oubliée

Si une dose est oubliée depuis moins de 2 jours, prendre la dose oubliée dès que possible. Si l'oubli dépasse 2 jours, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'horaire prévu.

#### Modifications de la posologie en cas d'effets indésirables

Les réductions de doses recommandées en cas d'effets indésirables avec dordaviprone sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables**

Poids du patient (kg)	Première réduction de dose	Deuxième réduction de dose
Patients pédiatriques 10 kg à <12,5 kg	Arrêt définitif	N/A

Patients pédiatriques 12,5 kg à <27,5 kg	125 mg par jour deux fois par semaine	Arrêt définitif
Patients pédiatriques 27,5 kg à <42,5 kg	250 mg par jour deux fois par semaine	125 mg par jour deux fois par semaine
Patients pédiatriques 42,5 kg à <52,5 kg	375 mg par jour deux fois par semaine	250 mg par jour deux fois par semaine
Patients pédiatriques ≥52,5 kg et adultes	500 mg par jour deux fois par semaine	375 mg par jour deux fois par semaine

Les modifications de posologies recommandées pour les effets indésirables sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Modifications de posologies recommandées en cas d'effets indésirables**

Réaction indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose <sup>b</sup>
<b>Hypersensibilité</b> (voir Mises en garde et précautions d'emploi 4.4)	Tout grade	Si une hypersensibilité est suspectée selon le jugement clinique, interrompre dordaviprone jusqu'à résolution de l'événement. Arrêt définitif de dordaviprone chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité graves.
<b>Prolongation de l'intervalle QTc</b> (voir Mises en garde et précautions d'emploi 4.4)	Valeur absolue QTc >500 ms ou augmentation >60 ms par rapport à la valeur initiale	Interrompre dordaviprone jusqu'à ce que l'intervalle QTc ≤480 ms ou retour à la valeur initiale. Reprendre dordaviprone au niveau de dose inférieur.
	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave ou menaçant le pronostic vital	Arrêt définitif de dordaviprone.
<b>Autres effets indésirables</b> (voir Effets indésirables 4.8)	Grade 3 ou 4	Interrompre dordaviprone jusqu'à ≤Grade 1 ou retour à la valeur initiale. Reprendre dordaviprone au niveau de dose inférieur.
	Grade 4 récurrent	Arrêt définitif de dordaviprone.

<sup>a</sup>. Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) Version 5.0.

<sup>b</sup>. Voir Tableau 2 pour les réductions de dose recommandées.

#### Modifications de la posologie en cas d'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4

Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 avec dordaviprone.

- Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 52,5 kg, réduire la dose de dordaviprone de 625 mg à 375 mg par jour deux fois par semaine.
- Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 ne peut être évitée chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 52,5 kg, réduire la dose de dordaviprone de 625 mg à 500 mg par jour deux fois par semaine.

- La posologie recommandée pour les patients pédiatriques pesant moins de 52,5 kg et recevant des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'a pas été établie. Après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, attendre 3 à 5 demi-vies plasmatiques de l'inhibiteur du CYP 3A4, puis augmenter dordaviprone à la dose qui était administrée avant le début de traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 [voir Interactions médicamenteuses (4.5) et voir propriétés pharmacocinétiques (5.2)].

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de dordaviprone ont été établies chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus pour le traitement du gliome diffus de la ligne médiane présentant une mutation H3 K27M.

L'efficacité de dordaviprone a été évaluée chez 4 patients pédiatriques âgés de 9 à 17 ans atteints de gliome diffus de la ligne médiane avec mutation H3 K27M. La sécurité a été évaluée chez 154 patients pédiatriques atteints de gliome âgés de 3 à 17 ans ayant reçu dordaviprone à la dose recommandée dans quatre études cliniques ouvertes (ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018). Parmi ces 154 patients, 73 % avaient entre 3 et 11 ans et 27 % entre 12 et 17 ans. Aucun signal de sécurité supplémentaire n'a été observé chez les patients pédiatriques.

L'exposition à dordaviprone chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus est prédite comme étant dans la plage d'exposition attendue chez les adultes à la dose recommandée.

La sécurité et l'efficacité de dordaviprone n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins d'un an.

#### *Sujets âgés*

Parmi les 376 patients atteints de gliome ayant reçu dordaviprone à la dose recommandée dans quatre études cliniques ouvertes (ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018), 3,7 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 0,5 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les études cliniques de dordaviprone n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

## **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**

### Hypersensibilité :

Dordaviprone peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères. Dans la population globale de tolérance, des réactions d'hypersensibilité de grade 3 sont survenues chez 0,3 % des patients recevant dordaviprone. Les signes et symptômes d'hypersensibilité peuvent inclure : éruption cutanée, urticaire, fièvre, hypotension, sifflements respiratoires ou gonflement du visage ou de la gorge.

Informez les patients des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et leur demandez de consulter immédiatement en cas d'apparition de ces symptômes.

En cas d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'anaphylaxie, interrompre immédiatement dordaviprone et initier un traitement médical approprié et des soins de support. Selon la gravité de la réaction indésirable, interrompre temporairement ou arrêter définitivement dordaviprone.

### Allongement de l'intervalle QTc :

Dordaviprone provoque un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration ce qui peut augmenter le risque de tachyarythmies ventriculaires (par exemple, torsades de pointes) ou de mort subite.

Dans la population globale de sécurité, parmi les 82 patients ayant bénéficié d'au moins un ECG après le début du traitement, 6% ont présenté une augmentation du QTc >60 ms par rapport à la valeur initiale après administration de dordaviprone et 1,2 % ont eu une augmentation du QTc >500 ms.

Un ECG et un bilan des électrolytes doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par dordaviprone, puis régulièrement pendant le traitement, selon l'évaluation clinique.

Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir lorsque dordaviprone est administré simultanément avec d'autres produits connus pour allonger l'intervalle QT. Éviter l'utilisation concomitante de dordaviprone avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, dordaviprone et le médicament allongeant le QT doivent être administrés à des moments distincts.

Augmenter la fréquence de surveillance lors de l'administration de dordaviprone chez les patients prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, un allongement préexistant du QTc, des antécédents d'arythmies ventriculaires, des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque ou chez les patients recevant des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4. Interrompre ou réduire la dose de dordaviprone chez les patients qui développent un allongement du QT, et arrêter définitivement dordaviprone chez les patients présentant des signes d'arythmies menaçant le pronostic vital.

Toxicité embryo-fœtale : Dordaviprone peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques Fertilité, grossesse et allaitement 4.6 et Données de sécurité préclinique 5.3).

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

Le Tableau 4 décrit les interactions médicamenteuses où l'utilisation concomitante d'un autre médicament affecte l'effet de dordaviprone.

**Tableau 4 : Effet d'autres médicaments sur dordaviprone.**

<b>Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4</b>	
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 avec dordaviprone.</li> <li>Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée chez les patients adultes et pédiatriques pesant <math>\geq 52,5</math> kg, réduire la dose de dordaviprone comme recommandé [voir Posologie et administration 4.2].</li> </ul>
Mécanisme et effets cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dordaviprone est un substrat du CYP3A4.</li> <li>Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 augmentent l'exposition au dordaviprone (voir propriétés pharmacocinétiques 5.2), ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables liés au dordaviprone [voir mises en garde et précautions 4.4].</li> </ul>
<b>Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4</b>	
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 avec dordaviprone</li> </ul>
Mécanisme et effets cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dordaviprone est un substrat du CYP3A4</li> <li>Les inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 diminuent l'exposition au dordaviprone (voir propriétés pharmacocinétiques 5.2), ce qui peut réduire l'activité antitumorale au dordaviprone.</li> </ul>

## Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Le Tableau 5 décrit les interactions médicamenteuses associées à l'allongement de l'intervalle QTc lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec dordaviprone.

**Tableau 5 : Médicaments allongeant l'intervalle QTc**

<b>Médicaments allongeant l'intervalle QTc</b>	
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"><li>• Éviter l'utilisation concomitante de dordaviprone avec des produits connus pour allonger l'intervalle QTc.</li><li>• Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, dordaviprone et le médicament allongeant le QT doivent être administrés à des moments distincts (voir Mises en garde et précautions 4.4 et propriétés pharmacocinétiques 5.2)</li></ul>
Impact clinique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dordaviprone provoque un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration (voir propriétés pharmacocinétiques 5.2).</li><li>• L'utilisation concomitante de dordaviprone avec d'autres produits allongeant le QT peut augmenter le risque d'arythmies associées au QTc (voir Mises en garde et précautions (4.4).</li></ul>

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### **Femmes en âge de procréer – Contraception chez les femmes et les hommes**

#### Test de grossesse

Vérifier le statut de grossesse des femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par dordaviprone.

#### **Contraception**

*Femmes :*

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par dordaviprone et pendant 1 mois après la dernière dose.

*Hommes :*

Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par dordaviprone et pendant 1 mois après la dernière dose.

#### **Grossesse**

Sur la base des résultats des études animales et de son mécanisme d'action, dordaviprone peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de dordaviprone chez la femme enceinte permettant d'évaluer le risque associé au médicament.

Dans les études de développement embryo-fœtal chez l'animal, l'administration orale de dordaviprone à des rates et des lapines en gestation pendant la période d'organogenèse a entraîné une mortalité embryo-fœtale, des altérations de la croissance et des anomalies structurelles à des expositions inférieures à celles observées chez l'humain à la dose maximale recommandée (voir rubrique Données de sécurité préclinique 5.3.).

Informez les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

### **Allaitement**

Il n'existe pas de données sur la présence de dordaviprone ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur leurs effets chez l'enfant allaité ou sur la production de lait. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez les enfants allaités par des femmes traitées par dordaviprone, il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement par dordaviprone et pendant 1 semaine après la dernière dose.

### **Infertilité**

En raison du mécanisme d'action de dordaviprone (inhibition du récepteur dopaminergique D2 et altérations de la fonction mitochondriale), le traitement par dordaviprone peut avoir un impact négatif sur la fertilité chez les hommes et les femmes.

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

Dordaviprone peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines (fatigue). Conseiller la prudence.

## **4.8 Effets indésirables**

La population globale de sécurité ci-dessous reflète l'exposition à dordaviprone à la dose recommandée basée sur le poids, administrée jusqu'à progression de la maladie ou de toxicité inacceptable chez 376 patients adultes et pédiatriques atteints de gliome dans quatre études cliniques ouvertes (ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018).

Parmi les 376 patients ayant reçu dordaviprone, 35 % ont été exposés pendant 6 mois et 17 % pendant 1 an.

### ***Résumé du profil de sécurité***

Les réactions indésirables cliniquement significatives suivantes ont été décrites :

- Hypersensibilité (voir mises en garde et précautions),
- Allongement de l'intervalle QTc (voir mises en garde et précautions),
- Les réactions indésirables les plus fréquentes ( $\geq 20$  %) sont : fatigue, céphalées, vomissements, nausées et douleurs musculaires. Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ( $\geq 2$  %) sont : diminution des lymphocytes, diminution du calcium et augmentation de l'alanine aminotransférase.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 33 % des patients ayant reçu dordaviprone. Les effets indésirables graves chez  $>2$  % des patients comprenaient : hydrocéphalie (5 %), vomissements (4,3 %), céphalées (3,2 %), crises convulsives (2,4 %) et faiblesse musculaire (2,1 %).

Des effets indésirables fatals sont survenus chez 1 % des patients ayant reçu dordaviprone, notamment arrêt cardiaque (0,5 %), hémorragie intracrânienne (0,3 %) et encéphalopathie (0,3 %).

L'arrêt définitif de dordaviprone en raison d'une réaction indésirable est survenu chez 2,1 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné un arrêt définitif chez  $>1$  patient comprenaient un état confusionnel. Des interruptions de dose de dordaviprone en raison d'une réaction indésirable sont survenues chez 6 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption de dose chez  $>1$  patient comprenaient : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du nombre de lymphocytes, faiblesse musculaire et pneumonie d'inhalation. Des réductions de dose de dordaviprone en raison d'une réaction indésirable sont survenues chez 2,7 %

des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de dose chez >1 patient comprenaient : diminution du nombre de neutrophiles et augmentation de l'alanine aminotransférase.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base de quatre essais cliniques (ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018) menés chez 376 patients adultes et pédiatriques atteints de gliome.

Les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients traités par dordaviprone sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Fréquence des effets indésirables (≥10 %) chez les patients atteints de gliome ayant reçu dordaviprone dans les études ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018**

Effet indésirable	Dordaviprone (N=376)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue <sup>a</sup>	34	3,2
Trouble de la marche	16	3,7
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées <sup>b</sup>	32	4,3
Troubles des nerfs crâniens <sup>c</sup>	16	1,3
Hémi-parésie	15	4,5
Dysarthrie	13	2,7
Vertiges	13	0,5
Ataxie	10	1,3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	24	2,7
Nausées	24	0,8
Dysphagie	13	2,1
Constipation	11	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleurs musculosquelettiques <sup>d</sup>	20	2,9
Faiblesse musculaire	13	4,5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	12	0,8
<b>Infections et infestations</b>		
Éruption cutanée <sup>e</sup>	11	0,8

Notes :

<sup>a</sup>. Inclut asthénie.

<sup>b</sup>. Inclut inconfort céphalique et céphalée sinusale.

<sup>c</sup>. Inclut troubles des nerfs accessoires, auditifs, faciaux, glossopharyngiens, hypoglosses, IIIe, IVe, VIe nerfs, paralysies et paresthésies correspondantes.

<sup>d</sup>. Inclut douleurs dorsales, douleurs des extrémités, arthralgies, douleurs cervicales, douleurs thoraciques non cardiaques, myalgies, douleurs osseuses, raideur musculosquelettique et douleurs rachidiennes.

<sup>e</sup>. Inclut dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite bulleuse, eczéma, érythème polymorphe, éruptions érythémateuses, maculaires, maculo-papuleuses, papuleuses, prurigineuses et pustuleuses.

Autres effets indésirables cliniquement importants observés chez moins de 10 % des patients traités par dordaviprone: neuropathie périphérique, crises convulsives, diarrhée, tremblements et événements thromboemboliques veineux.

Les anomalies biologiques survenues chez au moins 10 % des patients traités par dordaviprone sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Anomalies biologiques ( $\geq 10$  %) aggravées par rapport à la valeur initiale chez les patients atteints de gliome recevant dordaviprone dans les études ONC006, ONC013, ONC014 et ONC018**

Anomalie biologique <sup>a</sup>	Dordaviprone <sup>b</sup>	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Biochimie</b>		
Alanine aminotransférase augmentée	28	2,4
Aspartate aminotransférase augmentée	22	0,9
Calcium diminué	20	2,7
Sodium diminué	14	0,3
Potassium diminué	13	0,3
Glucose diminué	11	0
Phosphatase alcaline augmentée	11	0,3
<b>Hématologie</b>		
Hémoglobine diminuée	25	0,6
Neutrophiles diminués	24	1,5
Lymphocytes diminués	19	7

Notes :

<sup>a</sup>. Gravité définie selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) Version 5.0.

<sup>b</sup>. Le dénominateur pour chaque paramètre biologique est basé sur le nombre de patients disposant d'une valeur initiale et d'une valeur post-traitement, allant de 325 à 330 patients.

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

Les effets indésirables, hypersensibilité et allongement de l'intervalle QTc sont décrits dans la rubrique 4.4.

#### **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 selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. Annexe 5-PUT SP).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, surveiller étroitement et instaurer un traitement symptomatique approprié.

## **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe **pharmacothérapeutique** : agent antinéoplasique

### Mécanisme d'action

Dordaviprone est un activateur de la protéase mitochondriale caseinolytique P (ClpP). Il inhibe également le récepteur dopaminergique D2.

Les gliomes diffus de la ligne médiane porteurs d'une mutation H3 K27M sont associés à une perte de triméthylation de H3 K27. In vitro, dordaviprone active la réponse intégrée au stress, induit l'apoptose et modifie le métabolisme mitochondrial, ce qui conduit à restaurer la triméthylation de l'histone H3 K27 dans des modèles de gliome diffus mutés H3 K27M.

Dordaviprone a démontré une activité antitumorale dans des tests cellulaires et des modèles in vivo de gliome diffus muté H3 K27M.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Pharmacodynamie

#### Électrophysiologie cardiaque

À 1,2 fois la dose maximale recommandée, la variation moyenne estimée du QTcF était de 11,8 ms (IC 90 % : 9,8 ; 13,7) voir mises en garde et précautions (4.4) et Interactions médicamenteuses (4.5).

#### Pharmacodynamie

La relation exposition-réponse et la cinétique de la réponse pharmacodynamique pour la sécurité et l'efficacité de dordaviprone n'ont pas été entièrement caractérisées.

### Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de dordaviprone ont été étudiés après une dose unique chez des patients à la posologie approuvée et sont présentés en moyenne (CV %) sauf indication contraire. La concentration maximale (C<sub>max</sub>) est de 2,8 mcg/mL (42 %), et l'exposition systémique totale (Aire sous la courbe, ASC) est de 23 h·mcg/mL (48 %). La C<sub>max</sub> et l'ASC augmentent de manière proportionnelle à la dose dans la plage de 125 à 625 mg. Aucune accumulation n'est observée après une administration hebdomadaire.

#### Absorption

Temps médian (min, max) pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>) : 1,4 heure (0,5 ; 5,6 heures).

#### Effet de l'alimentation

La C<sub>max</sub> de dordaviprone diminue de 40 % sans modification de l'ASC après administration avec un repas riche en graisses (800 à 1 000 calories, 50 % de lipides).

#### Distribution

Volume de distribution apparent (oral) : 450 L (40 %).

Fixation aux protéines plasmatiques : 95 à 97 %, indépendante des concentrations in vitro.

Rapport sang/plasma médian : 0,67 in vitro.

#### Métabolisme

Dordaviprone est principalement métabolisé par le CYP3A4 avec une contribution mineure des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A5.

#### Excrétion

Demi-vie terminale moyenne : 11 heures (30 %).

Clairance apparente : environ 27 L/h (48 %).

Après une dose unique de dordaviprone radiomarqué, 70 % de la dose est retrouvée dans les urines et 20 % dans les fèces, sans dordaviprone inchangé notable.

#### Populations spécifiques

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de dordaviprone n'a été observée en fonction de l'âge (3 à 90 ans), du sexe, de la race (74 % blancs, 9 % noirs ou afro-américains, 5 % asiatiques) ou en cas d'insuffisance hépatique légère.

L'effet d'une insuffisance hépatique sévère est inconnu.

#### *Patients pédiatriques*

L'exposition à dordaviprone chez les enfants ≥10 kg est prédite comme étant similaire à celle des adultes à la dose recommandée

#### *Insuffisance rénale :*

Après une dose orale unique de 375 mg (0,6 fois la dose maximale approuvée), l'ASC de dordaviprone

augmente de 1,5 fois et la Cmax de 1,1 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr <30 mL/min).

#### *Insuffisance hépatique*

Après une dose orale unique de 125 mg (0,2 fois la dose maximale approuvée), l'ASC de la dordaviprone augmente de 1,5 fois et la Cmax de 1,2 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B).

### **Études d'interactions médicamenteuses**

Études cliniques et approches basées sur des modèles

#### *Inhibiteurs du CYP3A4 :*

La Cmax de dordaviprone a été multipliée par 2 et l'ASC par 4 après administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) à 200 mg une fois par jour pendant 8 jours. On prévoit que la Cmax de dordaviprone augmente d'environ 1,5 fois et l'ASC de 2,5 fois après administration concomitante de fluconazole ou d'érythromycine (inhibiteurs modérés du CYP3A4).

#### *Inducteurs du CYP3A4 :*

On prévoit que la Cmax de dordaviprone diminue de 68 % et l'ASC de 83 % après administration concomitante de rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4), et que la Cmax diminue de 44 % et l'ASC de 65 % après administration concomitante d'efavirenz (inducteur modéré du CYP3A4).

#### *Autres médicaments :*

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de dordaviprone n'est attendue lorsqu'il est utilisé avec la cimétidine (inhibiteur faible du CYP3A4).

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de dordaviprone n'a été observée avec des doses multiples de rabéprazole (inhibiteur de la pompe à protons).

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique des médicaments suivants n'est attendue lors de l'utilisation concomitante avec dordaviprone : dabigatran étexilate (substrat P-gp), rosuvastatine (substrat BCRP), midazolam (substrat CYP3A), désipramine (substrat CYP2D6) et répaglinide (substrat CYP2C8).

#### *Études in vitro*

Enzymes CYP : Dordaviprone inhibe CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C19 et induit CYP2B6.

Systèmes de transporteurs : Dordaviprone inhibe MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1.

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

#### **Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité**

##### Cancérogenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec dordaviprone.

##### Mutagenèse

Dordaviprone n'était pas génotoxique dans les tests in vitro (Ames et micronoyaux) et in vivo (micronoyaux chez la souris).

##### Fertilité

Aucune étude dédiée n'a été réalisée.

### **Données animales**

Dans une étude de développement embryo-fœtal, dordaviprone a été administré par voie orale à des rates en gestation pendant la période d'organogenèse (du jour de gestation 7 au jour 17) à des doses de 25, 62,5 et 125 mg/kg/jour. Dordaviprone a provoqué une mortalité maternelle, une perte pré-implantatoire et une toxicité embryo-fœtale (absence d'œil et petites papilles rénales) à la dose de 125 mg/kg/jour ( $\geq 2$  fois la dose humaine recommandée basée sur la surface corporelle).

Dans une étude de développement embryo-fœtal, dordaviprone a été administré par voie orale à des lapines en gestation pendant la période d'organogenèse (du jour de gestation 7 au jour 19) à des doses de 10, 25, 62,5 et 100 mg/kg/jour. Dordaviprone a provoqué une mortalité maternelle, une mortalité embryo-fœtale, une diminution du poids fœtal et des malformations structurelles du visage, des membres, des vaisseaux, du cerveau et du cœur à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour ( $\geq 0,4$  fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée basée sur la Cmax).

### **Toxicologie et/ou pharmacologie animale**

Le profil de sécurité non clinique de dordaviprone reflète sa pharmacologie ciblée et l'inhibition des récepteurs dopaminergiques.

Dans des études de toxicologie à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 13 semaines, l'administration orale hebdomadaire de dordaviprone chez le chien a provoqué des toxicités liées au système nerveux central, notamment : tremblements généralisés, tremblements crâniens, convulsions, hypersalivation, décubitus latéral, rigidité, mouvements de pédalage des membres, rigidité corporelle globale, salivation, démarche ou posture anormale et spasmes, à des doses correspondant à  $\leq 0,7$  fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée (basée sur l'ASC).

Dans une étude de toxicologie à doses répétées de 13 semaines chez le rat, une hyperplasie de la glande mammaire est survenue à des doses correspondant à 0,11 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée (basée sur l'ASC).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Les excipients contenus dans la gélule incluent : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique. L'enveloppe de la gélule est composée d'hypromellose et de dioxyde de titane.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

À conserver à 15–25 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Flacon de 10 gélules avec dessiccant et fermeture de sécurité enfant.

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

Médicament cytotoxique

Porter des gants et un masque lors de l'ouverture des gélules.

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