

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **SOHONOS**^{MC}

capsules de palovarotène

1 mg, 1,5 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Agoniste sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ)/des rétinoïdes

Code ATC : M09AX11

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5050 Satellite Drive, Suite 500
Mississauga (Ontario)
L4W 0G1
www.ipsen.ca

Date d'autorisation initiale :
20 JANVIER 2022

Date de révision :

Numéro de contrôle de la présentation : 252065

SOHONOS est une marque de commerce de Clementia Pharmaceuticals Inc. ©2021. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
Partie I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	16
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants	18
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques avec SOHONOS (<5 %)	18
8.4 Anomalies des résultats d'analyse biologique : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3 Interactions médicament-comportement	22

9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action.....	23
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ÉTUDES CLINIQUES	29
14.1	Études cliniques par indication.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SOHONOS (capsules de palovarotène) est indiqué pour diminuer la formation d'os hétérotopique chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans et plus pour les filles et de 10 ans et plus pour les garçons) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), ou myosite.

1.1 Enfants

Enfants (< 8 ans [filles]/< 10 ans [garçons]) : N'utilisez pas SOHONOS chez les filles de moins de 8 ans et de moins de 10 ans pour les garçons. D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de SOHONOS chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (enfants de moins de 8 ans pour les filles et de moins de 10 ans pour les garçons) (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (≥ 8 ans [filles]/10 ans [garçons]) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de SOHONOS chez les enfants ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur SOHONOS n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique de SOHONOS entre les jeunes hommes et les hommes âgés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patientes enceintes ou qui allaitent.
- Patientes aptes à procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies, ou si elles ne présentent pas de risque de grossesse du fait de limitations physiques selon l'évaluation du médecin.
- Patients ayant des antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité aux rétinoïdes, ou à l'un des ingrédients de ce produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- SOHONOS appartient à la classe des rétinoïdes, qui est associée à des anomalies congénitales chez l'humain. SOHONOS ne doit pas être utilisé par les patientes enceintes ou qui prévoient le devenir, en raison du risque de tératogénicité. Afin de réduire au minimum l'exposition du fœtus, SOHONOS ne doit être administré que si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel chez la femme et l'homme, risque tératogène](#) et [Populations particulières : Femmes enceintes](#)).

- Il a été démontré que SOHONOS peut provoquer une fermeture précoce du cartilage de conjugaison chez les enfants atteints de FOP ; une surveillance régulière (tous les 3 mois) est recommandée (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Musculo-squelettique, Recommandations en matière de surveillance**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Un test de grossesse doit être effectué et des mesures contraceptives doivent être prises avant l'administration de SOHONOS chez les patientes aptes à procréer.

Les patientes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir doivent éviter tout contact avec SOHONOS. Si une grossesse survient pendant le traitement par SOHONOS ou dans un délai d'un mois suivant l'arrêt du traitement, celui-ci doit être immédiatement arrêté, si ce n'est déjà le cas, et la patiente doit discuter avec son médecin.

Pour éviter toute exposition accidentelle, quand ils mélangent le contenu de la capsule à de la nourriture molle, les aidants qui administrent SOHONOS doivent porter des gants jetables pendant la manipulation du produit et utiliser des serviettes de papier jetables ainsi qu'un contenant pour disposer les déchets (p. ex. un sac refermable).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de longue durée

Posologie recommandée : 5 mg une fois par jour (traitement de longue durée)

Le traitement de longue durée doit être arrêté au moment de l'instauration du traitement des poussées, et il faut reprendre le traitement après la fin du traitement des poussées.

Il faut modifier la dose en fonction du poids chez les enfants de moins de 14 ans (voir [Tableau 1](#)).

Traitement des poussées

Posologie recommandée : 20 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivis d'une dose de 10 mg une fois par jour pendant 8 semaines, pour un traitement d'une durée totale de 12 semaines (traitement des poussées à 20/10 mg), même si les symptômes disparaissent avant la fin de cette période.

En cas de symptômes de poussée persistants, le traitement peut être prolongé par intervalles de 4 semaines, à raison de 10 mg de SOHONOS.

Si le patient présente une nouvelle poussée (nouvel emplacement ou aggravation de la poussée initiale) à tout moment pendant le traitement des poussées, le protocole de traitement des poussées de 12 semaines susmentionné doit être repris.

Le traitement doit commencer dès l'apparition du premier symptôme indiquant une poussée de FOP ou en cas d'événement traumatique important à risque élevé susceptible de provoquer une poussée, sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Il faut modifier la dose en fonction du poids chez les enfants de moins de 14 ans (voir [Tableau 1](#)).

Ajustement de la dose chez les enfants de moins de 14 ans

La dose de SOHONOS est ajustée en fonction du poids chez les patients âgés de moins de 14 ans (voir [Tableau 1](#)). Le professionnel de la santé doit prescrire la dose la plus appropriée en fonction du poids pour les enfants âgés de 8 ans (filles) et de 10 ans (garçons) à moins de 14 ans (voir [Musculo-squelettique](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 1. Dose ajustée en fonction du poids chez les enfants d'au moins 8 ans (filles)/10 ans (garçons) mais de moins de 14 ans

Poids	Traitement de longue durée	Traitement des poussées (Semaines 1 à 4)	Traitement des poussées (Semaines 5 à 12)
≥60 kg*	5 mg	20 mg	10 mg
40 à <60 kg	4 mg	15 mg	7,5 mg
20 à <40 kg	3 mg	12,5 mg	6 mg
10 à <20 kg	2,5 mg	10 mg	5 mg

* Tous les enfants ≥ 14 ans et les adultes doivent recevoir la dose pour la catégorie de poids ≥ 60 kg

Modification de la dose en cas d'effets indésirables

Si le patient présente des effets indésirables intolérables pendant le traitement de longue durée ou le traitement des poussées (semaines 1 à 12) par SOHONOS, la dose quotidienne doit être réduite de façon progressive à la discrétion du médecin (voir [Tableau 2](#) pour le traitement de longue durée et [Tableau 3](#) et [Tableau 4](#) pour le traitement des poussées). Si la réduction de dose du traitement de longue durée n'est pas tolérée, il faut envisager l'arrêt du traitement de longue durée et la poursuite du traitement des poussées uniquement. Il faut réduire à nouveau la dose si les effets indésirables continuent d'être intolérables. Si le patient reçoit déjà la dose la plus faible, il faut envisager l'arrêt du traitement, de façon temporaire ou définitive, ou le passage au traitement des poussées uniquement (voir [Posologie pour le traitement des poussées uniquement](#)). Tout traitement des poussées ultérieur doit être instauré à la dose réduite qui a été tolérée précédemment.

Tableau 2. Réduction de dose : Traitement de longue durée

Poids	Traitement de longue durée
≥60 kg*	2,5 mg
40 à <60 kg	2 mg
20 à <40 kg	1,5 mg
10 à <20 kg	1 mg

* Tous les enfants ≥ 14 ans et les adultes doivent recevoir la dose pour la catégorie de poids ≥ 60 kg

Tableau 3. Réduction de dose : Traitement des poussées - Étape 1

Poids	Traitement des poussées (Semaines 1 à 4)	Traitement des poussées (Semaines 5 à 12)
≥60 kg*	15 mg	7,5 mg
40 à <60 kg	12,5 mg	5 mg
20 à <40 kg	10 mg	4 mg
10 à <20 kg	7,5 mg	3 mg

* Tous les enfants ≥ 14 ans et les adultes doivent recevoir la dose pour la catégorie de poids ≥ 60 kg

Tableau 4. Réduction de dose : Traitement des poussées - Étape 2

Poids	Traitement des poussées (Semaines 1 à 4)	Traitement des poussées (Semaines 5 à 12)
≥60 kg*	10 mg	5 mg
40 à <60 kg	7,5 mg	4 mg
20 à <40 kg	6 mg	3 mg
10 à <20 kg	5 mg	2,5 mg

* Tous les enfants ≥ 14 ans et les adultes doivent recevoir la dose pour la catégorie de poids ≥ 60 kg

Posologie pour le traitement des poussées uniquement :

Si le patient présente des effets indésirables intolérables pendant un traitement quotidien de longue durée et que la réduction de la dose n'atténue pas ces effets, le patient peut alors prendre SOHONOS uniquement au moment des poussées (ou en cas d'événement traumatique important à haut risque).

4.4 Administration

SOHONOS doit être pris avec de la nourriture, de préférence à la même heure chaque jour. Les capsules SOHONOS peuvent être avalées entières, ou être ouvertes et leur contenu vidé dans une cuillère à thé contenant de la nourriture molle (compote de pommes, yaourt, flan, lait, flocons d'avoine, céréales de riz ou complément alimentaire liquide) et avalé immédiatement. Si le contenu des capsules n'est pas avalé immédiatement, il peut être pris au maximum 1 heure plus tard, à condition d'avoir été conservé à température ambiante et de ne pas avoir été exposé à la lumière directe du soleil.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose de médicament et qu'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis la dose omise, il doit la prendre dès que possible. S'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis l'heure de la dose omise, le patient ne doit pas prendre cette dose et attendre l'heure de la prochaine dose. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps ou le même jour.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de SOHONOS n'a été rapporté dans le cadre de l'expérience clinique. Une dose supra-thérapeutique unique de 50 mg de SOHONOS n'a eu aucun effet apparent sur les signes vitaux, les ECG et les paramètres cliniques de laboratoire. Tout

surdosage doit être traité par des soins de soutien en fonction des signes et des symptômes présentés par le patient.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Capsule Palovarotène à 1 mg, à 1,5 mg, à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg	croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, encre d'imprimerie de qualité pharmaceutique, povidone, laurylsulfate sodique et dioxyde de titane.

Les capsules sont offertes dans une plaquette alvéolée faite de PVC/PCTFE (polychlorure de vinyle/polychlorotrifluoroéthylène) doublé d'une feuille d'aluminium à ouverture déchirable. Les plaquettes alvéolées sont ensuite emballées dans une boîte.

Les capsules de gélatine dure de 1 mg sont blanches, opaques et de forme allongée, de grandeur « 0 »; elles portent la mention « PVO 1 » imprimée à l'encre noire et contiennent une poudre blanche à blanc cassé; elles sont offertes en boîtes de 28 capsules (2 plaquettes alvéolées de 14 capsules).

Les capsules de gélatine dure de 1,5 mg sont blanches, opaques et de forme allongée, de grandeur « 0 »; elles portent la mention « PVO 1.5 » imprimée à l'encre noire et contiennent une poudre blanche à blanc cassé; elles sont offertes en boîtes de 28 capsules (2 plaquettes alvéolées de 14 capsules).

Les capsules de gélatine dure de 2,5 mg sont blanches, opaques et de forme allongée, de grandeur « 0 »; elles portent la mention « PVO 2.5 » imprimée à l'encre noire et contiennent une poudre blanche à blanc cassé; elles sont offertes en boîtes de 28 capsules (2 plaquettes alvéolées de 14 capsules).

Les capsules de gélatine dure de 5 mg sont blanches, opaques et de forme allongée, de grandeur « 0 »; elles portent la mention « PVO 5 » imprimée à l'encre noire et contiennent une poudre blanche à blanc cassé; elles sont offertes en boîtes de 28 capsules (2 plaquettes alvéolées de 14 capsules).

Les capsules de gélatine dure de 10 mg sont blanches, opaques et de forme allongée, de grandeur « 0 »; elles portent la mention « PVO 10 » imprimée à l'encre noire et contiennent une poudre blanche à blanc cassé; elles sont offertes en boîtes de 28 capsules (2 plaquettes alvéolées de 14 capsules).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

Conditions d'utilisation

SOHONOS est contre-indiqué chez les patientes aptes à procréer, sauf si toutes les conditions suivantes de prévention de la grossesse sont remplies ou si elles ne présentent pas de risque de grossesse (p. ex. la patiente a subi une hystérectomie, une ovariectomie bilatérale ou une ligature des trompes bilatérale, ou encore il a été médicalement confirmé qu'elle est ménopausée).

Patientes aptes à procréer

- Le risque de grossesse doit être évalué pour toutes les patientes.
- La patiente doit comprendre le risque tératogène et la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de risque de grossesse, ou s'il est possible qu'elle soit enceinte.
- Les patientes aptes à procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception très efficace (p. ex. un stérilet) ou deux méthodes efficaces (c.-à-d. des contraceptifs hormonaux associés à une autre méthode de contraception, comme une méthode barrière) pendant le traitement par SOHONOS.
- La patiente doit comprendre la nécessité de passer des tests de grossesse réguliers et accepter de les passer avant le traitement par SOHONOS, pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Elle doit comprendre et accepter la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement.
- Les patientes qui reçoivent uniquement le traitement des poussées doivent continuer à utiliser une contraception efficace même pendant les périodes où elles ne prennent pas SOHONOS, car les poussées peuvent ne pas être prévisibles.
- La patiente doit indiquer qu'elle comprend les dangers et les précautions nécessaires associés à l'utilisation de SOHONOS.
- Elle doit être informée et comprendre les conséquences potentielles d'une grossesse, ainsi que la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de risque de grossesse, ou s'il est possible qu'elle soit enceinte.

Ces conditions concernent également les patientes aptes à procréer qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le médecin prescripteur atteste qu'il existe des raisons impérieuses indiquant l'absence de risque de grossesse (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SOHONOS peut avoir un effet sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines (voir **Effets ophtalmiques, héméralopie**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tests de grossesse

Il est recommandé d'effectuer des tests de grossesse sanguins ou urinaires médicalement documentés, comme suit :

Avant le début du traitement

Au moins un mois après le début de la contraception, et peu de temps (de préférence quelques jours) avant la première prescription, la patiente doit subir un test de grossesse. Le résultat de ce test doit indiquer que la patiente n'est pas enceinte au début du traitement par SOHONOS.

Tests de grossesse de suivi pendant le traitement

Un test de grossesse mensuel est recommandé.

Fin du traitement

Un mois après l'arrêt du traitement, les patientes doivent subir un dernier test de grossesse.

Croissance

Une surveillance trimestrielle des cartilages de conjugaison est recommandée chez les enfants (voir [Musculo-squelettique](#)).

Santé cutanéomuqueuse

Les effets cutanéomuqueux sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, toutes doses confondues, au cours des études cliniques sur SOHONOS (98 %) ; ils étaient généralement d'une gravité légère ou modérée ; 4,3 % des effets indésirables cutanéomuqueux ont été sévères. Voici les effets indésirables cutanéomuqueux observés chez plus de 10 % des sujets : sécheresse de la peau (78 %), sécheresse des lèvres (55 %), alopecie (41 %), prurit (40 %), érythème (32 %), éruption cutanée (30 %) et exfoliation cutanée [peau qui pèle] (31 %), éruption d'origine médicamenteuse (17 %), eczéma (14 %) et irritation cutanée (12 %). SOHONOS peut contribuer à un risque accru d'infections de la peau et des tissus mous, en particulier de périonyxis (14 %) et d'ulcère de décubitus (6 %), en raison d'un affaiblissement de la barrière cutanée due aux effets cutanéomuqueux comme la sécheresse et l'exfoliation cutanées. Dans une étude pivotale, un sujet a développé un saignement péri-anal dû à une sécheresse cutanée péri-anale. L'événement n'a pas été associé à un saignement gastro-intestinal.

Certains de ces effets indésirables cutanéomuqueux ont conduit à des réductions de dose, plus fréquemment pendant le traitement des poussées (35 %) que pendant le traitement de longue durée (3 %), ce qui laisse à croire à une relation dose-réponse. Des mesures prophylactiques sont recommandées pour réduire les risques ou traiter les effets cutanéomuqueux (p. ex. émoullissants pour soins de la peau, écran solaire, baume à lèvres, larmes artificielles ou autres traitements utiles). Des réductions de dose peuvent être nécessaires (voir [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité, comme des réactions exagérées aux coups de soleil (p. ex. brûlures, érythèmes, cloques) sur des parties du corps exposées au soleil ont été associées à l'utilisation de rétinoïdes. Bien que SOHONOS n'ait pas montré de phototoxicité dans le cadre

de tests *in vitro*, des mesures de précaution relatives à la phototoxicité sont toujours recommandées. L'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels doit être évitée, et une protection contre le soleil doit être utilisée si l'exposition ne peut être évitée (utilisation d'écrans solaires, vêtements de protection et lunettes de soleil).

Musculo-squelettique

Innocuité osseuse

Il a été démontré que la fermeture précoce du cartilage de conjugaison est un risque important associé au traitement par SOHONOS chez les enfants. Dans les études cliniques, la fermeture précoce du cartilage de conjugaison peut être irréversible. Vingt-quatre (24 %) des sujets de moins de 18 ans traités par SOHONOS ont présenté une fermeture précoce du cartilage de conjugaison, soit 10 des 39 sujets de $\geq 8/10$ ans à < 14 ans (26 %) et 14 des 25 sujets $< 8/10$ ans (56 %). Dans l'ensemble, 8 sujets ont développé une fermeture précoce du cartilage de conjugaison sévère ; 5 d'entre eux étaient âgés de 7 ans et moins. SOHONOS n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 8 ans dans le cas des filles et de moins de 10 ans dans le cas des garçons.

Les conséquences potentielles à long terme de la fermeture précoce du cartilage de conjugaison sont l'arrêt de la croissance, la différence de longueur des jambes, la croissance disproportionnée (la fermeture des cartilages de conjugaison touchant surtout les extrémités inférieures), la déformation angulaire des articulations touchées et les troubles de la démarche. Conformément à la littérature médicale sur les rétinoides, tous les événements de fermeture précoce du cartilage de conjugaison, sauf un, ont été observés d'abord dans le genou. En outre, les longueurs du fémur et du tibia ont également montré une croissance symétrique, bien que les différences conduisant à une différence de longueur de jambe prendraient probablement plus de temps à se manifester. En cas de fusion asymétrique du cartilage de conjugaison, la déformation angulaire mettra probablement plus de temps à se manifester. Compte tenu des durées de suivi relativement courtes à ce jour, les conséquences à long terme sur la déformation angulaire n'ont pas été déterminées chez les sujets traités par SOHONOS. À l'instauration du traitement par SOHONOS, tous les enfants doivent être considérés comme étant à risque de présenter une fermeture précoce du cartilage de conjugaison et de subir ses conséquences potentielles à long terme (voir **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants**).

Recommandations en matière de surveillance :

Une surveillance trimestrielle des cartilages de conjugaison est recommandée chez les enfants. Si des signes d'effets indésirables sur la croissance ou de fermeture précoce du cartilage de conjugaison sont observés, une évaluation plus poussée et une surveillance accrue peuvent être nécessaires. La décision d'interrompre temporairement le traitement par SOHONOS pendant la période d'évaluation ou de l'arrêter définitivement doit être prise en déterminant pour chaque cas les risques du produit par rapport à ses bienfaits.

Il n'existe pas de caractéristiques claires permettant de déterminer ou de prédire les sujets qui présenteront une fermeture précoce du cartilage de conjugaison, sur quelle période elle surviendrait ou la durée d'exposition à SOHONOS qui pourrait l'entraîner. Par conséquent, avant de commencer le traitement par SOHONOS, il est recommandé que tous les enfants subissent des évaluations cliniques et radiologiques de base, notamment une évaluation de la maturité squelettique par des radiographies de la main/du poignet et du genou, des courbes de croissance courantes et de la stadification pubertaire. Une surveillance continue de la croissance linéaire et de la maturité squelettique par des radiographies est recommandée tous les 3 mois, jusqu'à ce que les patients atteignent la maturité squelettique ou leur taille adulte

définitive (la fréquence de la surveillance peut dépendre des caractéristiques des patients, notamment de l'âge, de l'état pubertaire et de la maturité squelettique). Une fois que les patients ont atteint la maturité squelettique ou leur taille adulte définitive, il n'est plus nécessaire de surveiller les signes de fermeture précoce du cartilage de conjugaison.

Si un patient présente des signes de fermeture précoce du cartilage de conjugaison aux évaluations cliniques et radiologiques, une évaluation des bienfaits et des risques doit être effectuée afin de déterminer la pertinence de poursuivre le traitement par rapport à l'arrêt temporaire ou définitif de SOHONOS, jusqu'à ce que le patient atteigne la maturité squelettique.

Effets ophtalmiques

Xérophtalmie/Conjonctivite

25 % des sujets ont présenté une xérophtalmie. Les sujets ont été traités avec une solution saline ou des gouttes lubrifiantes pour les yeux. Une amélioration des symptômes a été observée.

Héméralopie

La cécité nocturne (héméralopie) est un effet potentiellement dangereux qui a été associé aux rétinoïdes à action générale. Le risque peut dépendre de la dose, ce qui rend la conduite d'un véhicule la nuit potentiellement dangereuse pendant le traitement. La cécité nocturne est généralement réversible après l'arrêt du traitement, mais elle peut aussi persister dans certains cas. Un unique cas de cécité nocturne de gravité légère chez un sujet atteint de FOP et traité par SOHONOS signalé dans l'essai clinique a été résolu au bout 134 jours, sans arrêt du traitement ni réduction de la dose (voir **Conduite de véhicules et utilisation de machines**).

Fonction mentale et psychique

La dépression, la dépression aggravée, l'anxiété, des altérations de l'humeur et des pensées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes à action générale, et les personnes ayant des antécédents personnels de maladie psychiatrique semblent être plus vulnérables. Il existe une prévalence sous-jacente relativement élevée (24 %) de dépression chez les patients non traités atteints de FOP, 9 % des patients ayant des antécédents médicaux de dépression au moment de leur inscription aux essais cliniques de SOHONOS.

Dans les essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de FOP, il n'y a pas eu d'augmentation liée au traitement relativement à l'idéation suicidaire, au comportement suicidaire ou aux troubles psychiatriques en général par rapport aux sujets non traités atteints de FOP. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes de dépression et recevoir un traitement approprié au besoin.

Santé reproductive : Risque chez la femme et l'homme (voir **2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes)**

- **Fertilité**

Sexe féminin

Une étude de fertilité menée sur des rats femelles n'a révélé aucun effet de SOHONOS, à une dose allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, sur la fonction de reproduction, ou la fertilité et le développement embryonnaire précoce. À 3 mg/kg/jour, un nombre inférieur de sites d'implantation et d'embryons vivants a été observé. Ces effets ont été considérés comme

secondaires à la baisse de la consommation alimentaire, et non comme un effet primaire de SOHONOS. Les études de toxicité chronique n'ont révélé aucune anomalie des organes reproducteurs femelles chez le rat ou le chien (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Sexe masculin

Une étude de fertilité menée sur des rats mâles n'a révélé aucun effet de SOHONOS, à une dose allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, sur la fonction de reproduction, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. Toutefois, une certaine toxicité testiculaire a été observée chez les rats à la dose de 5 mg/kg/jour pendant 4 semaines, dose qui a entraîné une toxicité générale et des décès. Aucun signe de toxicité testiculaire n'a été observé chez les rats ou les chiens dans les études de toxicité chronique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

• **Risque tératogène**

Le risque tératogène des rétinoïdes à action générale est bien établi. Des études menées sur des rates gravides ont montré que l'administration de SOHONOS entraînait des malformations fœtales typiques des rétinoïdes (c.-à-d. fente palatine, difformité des os du crâne, os longs courts). Aucun cas de grossesse ou d'exposition *in utero* n'a été rapporté dans les études cliniques sur SOHONOS (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Effets de la classe des rétinoïdes : Grossesse et tératogénicité

- La classe de rétinoïdes est connue pour provoquer des malformations congénitales graves chez un pourcentage très élevé de nourrissons issus de patientes devenant enceintes pendant un traitement par rétinoïdes, quelle que soit la dose et même pendant une courte période.
- Les malformations congénitales documentées après une exposition à d'autres rétinoïdes sont les suivantes : Système nerveux central (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, anomalies de la fosse postérieure, dysfonctionnement du nerf crânien, malformation cérébelleuse) ; cranio-facial (anotie, microtie, oreilles attachées bas, conduits auditifs externes petits ou absents, microphthalmie, dysmorphie faciale, fente palatine) ; cardiaque (anomalies septales, anomalies de l'arc aortique, tétralogie de Fallot) ; anomalies de la glande thymus ; et déficience en parathormone. Des cas de scores IQ inférieurs à 85 avec ou sans autres anomalies ont été signalés chez des patients traités par rétinoïdes.
- Tout fœtus exposé peut potentiellement être affecté. Il n'existe aucun moyen précis pour déterminer si un fœtus exposé a été affecté.
- SOHONOS ne doit être prescrit que par des médecins bien informés du **Programme de prévention de la grossesse sous SOHONOS**.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

SOHONOS est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les patientes aptes à procréer et sexuellement actives n'utilisant aucun moyen de contraception, car il peut nuire au fœtus s'il est administré à une patiente enceinte. Dans des études de reproduction chez l'animal, SOHONOS a entraîné des malformations fœtales typiques des rétinoïdes après administration par voie orale à des rates gravides pendant l'organogenèse à une dose inférieure à 0,25 mg/kg/jour. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de SOHONOS chez les patientes enceintes permettant de préciser les risques associés au médicament. Si une grossesse survient chez une patiente traitée par SOHONOS, le traitement doit être arrêté, et la

patiente doit être invitée à consulter son médecin pour être évaluée et obtenir des conseils. Si une grossesse survient dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, il subsiste un risque de malformation grave du fœtus. Il faut conseiller à la patiente de consulter son médecin (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

Un registre a été créé pour collecter des informations sur les effets d'une exposition à SOHONOS, notamment pendant la grossesse. Le registre est une étude prospective observationnelle collectant activement des informations sur l'exposition à SOHONOS, notamment pendant la grossesse, ainsi que sur l'issue de la grossesse. Les médecins sont encouragés à inscrire des patientes dans le registre SOHONOS ou à composer le 1-855-215-2288 pour des informations complémentaires sur ce registre. Si la patiente ne souhaite pas participer au registre, les médecins et patientes sont néanmoins encouragés à signaler toute grossesse au 1-855-215-2288. De la documentation informative est disponible sur www.ipsen.com/canadaen/SOEDUMAT.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune donnée n'est disponible sur la présence de SOHONOS ou de ses principaux métabolites dans le lait maternel humain ni sur les effets de SOHONOS sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves de SOHONOS chez un enfant allaité, les patientes qui allaitent ne doivent pas prendre SOHONOS et ne doivent pas allaiter pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement par SOHONOS.

7.1.3 Enfants

L'innocuité de SOHONOS et son efficacité pour le traitement de la FOP ont été établies chez les filles de 8 ans et plus et les garçons de 10 ans et plus. SOHONOS ne doit pas être utilisé chez les filles de moins de 8 ans et les garçons de moins de 10 ans. Les études cliniques menées chez des sujets âgés de 4 ans et plus ont montré que les patients dont les épiphyses ne sont pas soudées sont susceptibles de présenter une fermeture précoce du cartilage de conjugaison lorsqu'ils sont traités par SOHONOS (voir **Musculo-squelettique**).

Des radiographies osseuses doivent être effectuées tous les 3 mois chez les enfants avant la fermeture du cartilage de croissance (la fréquence de la surveillance peut dépendre des caractéristiques des patients, notamment de l'âge, de l'état pubertaire et de la maturité squelettique). Si un patient présente des signes de fermeture précoce du cartilage de conjugaison aux évaluations cliniques et radiologiques, une évaluation des bienfaits et des risques doit être effectuée afin de déterminer la pertinence de poursuivre le traitement par rapport à l'arrêt temporaire ou définitif de SOHONOS, jusqu'à ce que le patient atteigne la maturité squelettique.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur SOHONOS n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Dans les essais cliniques, le sujet le plus âgé avait 61 ans. L'âge médian des patients atteints de FOP au moment du décès est de 40 ans. Il n'y avait pas de différences cliniquement pertinentes dans la pharmacocinétique de SOHONOS entre les jeunes hommes et les hommes âgés. En général, la sélection de la dose pour les patients âgés (65 ans et plus) doit être faite avec prudence.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 10 %) chez les sujets atteints de FOP de 8 ans et plus (filles)/10 ans et plus (garçons) étaient : effets indésirables cutanés, notamment sécheresse de la peau (78 %), prurit (55 %), alopecie (41 %), éruption cutanée (39 %), érythème (32 %), exfoliation cutanée (31 %), réaction cutanée (24 %) éruption d'origine médicamenteuse (17 %) et irritation de la peau (12 %) ; effets indésirables gastro-intestinaux, notamment sécheresse des lèvres (55 %), gerçures labiales (17 %), sécheresse buccale (13 %), chéilite (11 %) et nausées (11 %) ; infections, notamment périonyxis (14 %) ; effets indésirables musculo-squelettiques, notamment arthralgie (14 %) ; effets indésirables oculaires, notamment sécheresse oculaire (26 %) ; lésions, intoxications et complications d'interventions, notamment abrasion cutanée (21 %) ; effets indésirables respiratoires, notamment épistaxis (12 %) et effets indésirables neurologiques, notamment maux de tête (17 %). La majorité des effets indésirables étaient de gravité légère ou modérée dans tous les essais de SOHONOS portant sur la FOP.

Les effets indésirables graves de fermeture précoce du cartilage de conjugaison signalés chez des enfants atteints de FOP ont concerné 10 des 39 sujets (26 %) âgés de 8 ans (filles)/10 ans (garçons) à <14 ans et 14 des 25 sujets (56 %) de moins de 8 ans (filles) et de moins de 10 ans (garçons). Une surveillance étroite de la fermeture précoce du cartilage de conjugaison est recommandée (voir [Musculo-squelettique](#)). L'effet indésirable grave de cellulite a été observé chez 2 sujets (1,4 %) atteints de FOP âgés de 8 ans et plus (filles)/de 10 ans et plus (garçons). Tous les autres effets indésirables ont concerné un seul sujet et ont été les suivants : anémie, fracture de la cheville, convulsion et trouble épiphysaire (bordure métaphysaire effilochée) ; chacun a concerné 0,7 % des sujets.

Des effets indésirables provoquant l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 7 % des sujets traités par SOHONOS. Les effets indésirables les plus fréquents provoquant l'arrêt du traitement ont été : sécheresse de la peau (1,4 %) et cellulite, furoncle, infection localisée, infection par le virus parainfluenza, fusion prématurée des épiphyses, réduction de la mobilité, érythème, dénutrition et blessures intentionnelles (0,7 % des sujets chacun). Aucun abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables n'a été signalé chez les sujets sous placebo ou non traités.

Les effets indésirables cutanéomuqueux ont entraîné des réductions de dose pendant le traitement des poussées à 20/10 mg (35 %) et pendant le traitement de longue durée (3 %) par SOHONOS.

Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents provoquant une réduction de dose ont été cutanéomuqueux, notamment prurit (9 %), sécheresse de la peau (8 %), éruption d'origine médicamenteuse (7 %) et exfoliation cutanée (4 %). Dans les essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de FOP, il n'y a pas eu d'augmentation liée au traitement relativement à l'idéation suicidaire, au comportement suicidaire ou aux troubles psychiatriques en général par rapport aux sujets non traités atteints de FOP.

Aucun cas de grossesse ou d'exposition in utero n'a été rapporté dans les études cliniques sur SOHONOS.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données des essais cliniques auprès de patients atteints de FOP décrits ci-dessous reflètent une exposition à SOHONOS chez un total de 164 sujets, dont 139 sujets âgés de ≥ 8 ans (filles) et de ≥ 10 ans (garçons) pendant une durée moyenne de 94,1 semaines, jusqu'à un maximum de 3,8 ans. Les sujets ont reçu un des traitements suivants :

- Traitement de longue durée ou des poussées : 5 mg par jour avec une dose de 20/10 mg pendant 12 semaines au moment des poussées (4 semaines à 20 mg 1 fois par jour suivies de 8 semaines à 10 mg 1 fois par jour).
- Traitement des poussées uniquement : soit la dose de 20/10 mg pendant 12 semaines, soit une dose de 10/5 mg pendant 6 semaines (2 semaines à 10 mg 1 fois par jour suivies de 4 semaines à 5 mg 1 fois par jour), soit une dose de 5/2,5 mg pendant 6 semaines (2 semaines à 5 mg 1 fois par jour suivies de 4 semaines à 2,5 mg 1 fois par jour).

Tableau 6. Effets indésirables signalés chez des sujets atteints de FOP âgés d'au moins 8 ans (filles)/d'au moins 10 ans (garçons) dans l'ensemble des essais cliniques (incidence ≥ 5 % chez les patients exposés à SOHONOS)

Classe de système-organe Terme privilégié	SOHONOS		
	Période de traitement		SOHONOS Total** (n = 139) n (%)
	Traitement de longue durée* 5 mg (n = 130) n (%)	Traitement des poussées* 20/10 mg (n = 100) n (%)	
Affections oculaires	21 (16)	31 (31)	46 (33)
Sécheresse oculaire	13 (10)	21 (21)	36 (26)
Hyperémie oculaire	1 (1)	7 (7)	9 (7)
Affections gastro-intestinales	71 (55)	52 (52)	105 (76)
Sécheresse des lèvres	48 (37)	29 (29)	77 (55)
Gerçures labiales	10 (8)	12 (12)	24 (17)
Bouche sèche	9 (7)	6 (6)	18 (13)
Nausée	7 (5)	6 (6)	15 (11)
Vomissement	6 (5)	5 (5)	12 (9)
Chéilite	5 (4)	11 (11)	15 (11)
Diarrhée	4 (3)	2 (2)	8 (6)
Infections et infestations	42 (32)	36 (36)	68 (49)
Périorionyxis	11 (9)	11 (11)	20 (14)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	24 (19)	25 (25)	46 (33)
Abrasion cutanée	10 (8)	20 (20)	29 (21)
Coup de soleil	4 (3)	3 (3)	8 (6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8 (6)	13 (13)	25 (18)

Classe de système-organe Terme privilégié	SOHONOS		
	Période de traitement		SOHONOS Total** (n = 139) n (%)
	Traitement de longue durée* 5 mg (n = 130) n (%)	Traitement des poussées* 20/10 mg (n = 100) n (%)	
Appétit diminué	3 (2)	7 (7)	11 (8)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	27 (21)	30 (30)	49 (35)
Arthralgie	8 (6)	13 (13)	19 (14)
Soudure prématurée des cartilages de croissance ¹	5 (4)	2 (2)	7 (5)
Dorsalgie	3 (2)	4 (4)	8 (6)
Tuméfaction articulaire	2 (2)	5 (5)	7 (5)
Troubles du système nerveux	13 (10)	21 (21)	32 (23)
Céphalée	9 (7)	10 (10)	23 (17)
Affections psychiatriques	15 (12)	16 (16)	31 (22)
Humeur dépressive	4 (3)	3 (3)	7 (5)
Irritabilité	3 (2)	2 (2)	8 (6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	23 (18)	14 (14)	38 (27)
Épistaxis	11 (9)	7 (7)	17 (12)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	113 (87)	90 (90)	136 (98)
Sécheresse cutanée	75 (58)	58 (58)	109 (78)
Alopécie	31 (24)	29 (29)	57 (41)
Prurit ²	43 (33)	45 (45)	76 (55)
Éruption cutanée ³	33 (25)	29 (29)	54 (39)
Exfoliation cutanée	20 (15)	28 (28)	43 (31)
Érythème	19 (15)	28 (28)	44 (32)
Éruption d'origine médicamenteuse	12 (9)	15 (15)	23 (17)
Irritation cutanée	8 (6)	8 (8)	16 (12)
Onychoclasie	5 (4)	5 (5)	11 (8)
Fissures cutanées	4 (3)	9 (9)	11 (8)
Bulle	4 (3)	5 (5)	9 (7)
Réaction cutanée ⁴	17 (13)	17 (17)	33 (24)
Ulcère de décubitus	3 (2)	5 (5)	8 (6)
Madarose	3 (2)	4 (4)	7 (5)
Ongle incarné	2 (2)	5 (5)	7 (5)
Affections vasculaires	2 (2)	8 (8)	9 (7)
Bouffée congestive	1 (1)	6 (6)	7 (5)

* Les effets indésirables ont été consignés lorsque les sujets recevaient un traitement de longue durée ou un traitement des poussées pendant les études cliniques de phase II et III, qu'ils aient déjà reçus ou non un traitement de longue durée.

** Comprend tous les schémas posologiques de toutes les études de phase II et III réalisées auprès de patients atteints de FOP.

¹ La fusion prématurée de l'épiphyse du tibia proximal est utilisée pour déterminer les cas de fermeture précoce du cartilage de conjugaison.

² Le terme prurit inclut le prurit et le prurit généralisé.

³ Le terme éruption cutanée inclut l'éruption cutanée, l'éruption cutanée généralisée et l'éruption maculo-papuleuse.

⁴ Le terme réaction cutanée inclut la réaction cutanée, la dermatite et l'eczéma.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants

Les sujets de moins de 18 ans dont les épiphyses n'étaient pas soudées ont fait l'objet d'une évaluation de la croissance pendant l'étude clinique. La fermeture précoce du cartilage de conjugaison a été observée chez 24 des 102 sujets (24 %) âgés de moins de 18 ans et était plus fréquente chez les jeunes (< 8/10 ans : 14 des 25 sujets, 56 %) par rapport aux sujets plus âgés (\geq 8/10 ans à < 14 ans : 10 des 39 sujets, 26 %).

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques avec SOHONOS (<5 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales ; maladie de reflux gastro-œsophagien

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue ; fracture de la cheville

Infections et infestations : cellulite ; conjonctivite ; infection cutanée

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes) : botryomycome

Troubles du système nerveux : convulsions

Affections psychiatriques : idées suicidaires

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire ; fragilité cutanée ; gonflement du visage

8.4 Anomalies des résultats d'analyse biologique : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

L'incidence des valeurs PCS hématologiques, chimiques et d'ECG initiales et nouvelles pendant un traitement de longue durée et des poussées chez des sujets d'au moins 8 ans (filles) et d'au moins 10 ans (garçons) est résumée dans les [Tableau 7](#), [Tableau 8](#), et [Tableau 9](#). Dans l'ensemble, pour le traitement de longue durée et des poussées, aucune anomalie PCS nouvelle pour le rapport ASAT/ALAT ou ASAT/ALAT $>3\times$ ULN avec bilirubine totale $>2\times$ ULN n'a été observée.

Tableau 7. Incidence des valeurs hématologiques potentiellement cliniquement significatives (PCS) nouvellement apparues chez des sujets d'au moins 8 ans (filles)/10 ans (garçons)

	Période de traitement de longue durée par SOHONOS 5 mg (N = 130)	Période de traitement des poussées par SOHONOS			Non traités* (NHS) (N = 91)
		Traitement des poussées 10/5 mg (N = 25)	Traitement des poussées 20/10 mg (N = 99)	Traitement des poussées Total (N = 106)	
Paramètre**					
Hémoglobine					
N'	127	25	96	103	68
Élévation PCS nouvellement apparue	0	0	0	0	0
Diminution PCS nouvellement apparue	2 (1,6)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Hématocrite					
N'	127	25	96	103	68
Élévation PCS nouvellement apparue	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Diminution PCS nouvellement apparue	1 (0,8)	0	5 (5,2)	5 (4,9)	0
Plaquettes					
N'	127	25	96	103	68
Élévation PCS nouvellement apparue	1 (0,8)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Diminution PCS nouvellement apparue	1 (0,8)	0	0	0	0
Leucocytes					
N'	127	25	96	103	68
Élévation PCS nouvellement apparue	3 (2,4)	0	8 (8,3)	9 (8,7)	0
Diminution PCS nouvellement apparue	0	0	0	0	0

N' = nombre de sujets à la visite correspondante ; PCS =potentiellement cliniquement significatif ; NHS =Natural History Study (Étude sur l'histoire naturelle)

*Évaluations effectuées aux mois 12, 24, et 36 de l'étude

**Paramètre PCS nouvellement apparu, n(%)

PCS = hémoglobine <9,5 g/dL ; >19 g/dL ; hématocrite <34 % ou >54 % ; plaquettes <75×10⁹ L ou >700×10⁹/L ; leucocytes <2,8×10⁹/L ou >16×10⁹/L

Les valeurs PCS nouvellement apparues correspondent à des valeurs qui n'étaient pas PCS au moment de la sélection/situation de référence et qui étaient PCS après la sélection/situation de référence.

Tableau 8. Incidence des valeurs chimiques potentiellement cliniquement significatives (PCS) nouvellement apparues chez des sujets d'au moins 8 ans (filles)/10 ans (garçons)

	Période de traitement de longue durée par SOHONOS 5 mg (N = 130)	Période de traitement des poussées par SOHONOS			Non traités* (NHS) (N = 91)
		Traitement des poussées 10/5 mg (N = 25)	Traitement des poussées 20/10 mg (N = 99)	Traitement des poussées Total (N = 106)	
Paramètre**					
Bilirubine					
N'	127	25	97	104	68
Élévation PCS nouvellement apparue	0	1 (4,0)	2 (2,1)	2 (1,9)	0
Lipase					
N'	127	25	97	104	68
Élévation PCS nouvellement apparue	3 (2,4)	2 (8,0)	5 (5,2)	7 (6,7)	1 (1,5)

N' = nombre de sujets à la visite correspondante ; PCS = potentiellement cliniquement significatif ; NHS = Natural History Study (Étude sur l'histoire naturelle)

*Évaluations effectuées aux mois 12, 24, et 36 de l'étude

**Paramètre PCS nouvellement apparu, n(%)

PCS = Bilirubine totale > 2 mg/dL ; lipase >3x ULN

Les valeurs PCS nouvellement apparues correspondent à des valeurs qui n'étaient pas PCS au moment de la sélection/situation de référence et qui étaient PCS après la sélection/situation de référence.

Tableau 9. Incidence des valeurs ECG potentiellement cliniquement significatives (PCS) nouvellement apparues chez des sujets d'au moins 8 ans (filles)/10 ans (garçons)

	Période de traitement de longue durée par SOHONOS 5 mg (N = 130)	Période de traitement des poussées par SOHONOS			Non traités* (NHS) (N = 91)
		Traitement des poussées 10/5 mg (N = 25)	Traitement des poussées 20/10 mg (N = 99)	Traitement des poussées Total (N = 106)	
Paramètre**					
QTcF/QTcB					
N'	123	25	32	39	72
Élévation PCS nouvellement apparue	0	0	0	0	0
Durée PR médiane					
N'	123	25	32	40	76
Élévation PCS nouvellement apparue	12 (9,8)	3 (12,0)	3 (9,4)	6 (15,0)	3 (3,9)
Durée QT médiane					
N'	123	25	32	39	72
Élévation PCS nouvellement apparue	3 (2,4)	0	0	0	1 (1,4)
Durée QRS médiane					
N'	123	25	32	40	76

Tableau 9. Incidence des valeurs ECG potentiellement cliniquement significatives (PCS) nouvellement apparues chez des sujets d'au moins 8 ans (filles)/10 ans (garçons)

	Période de traitement de longue durée par SOHONOS 5 mg (N = 130)	Période de traitement des poussées par SOHONOS			Non traités* (NHS) (N = 91)
		Traitement des poussées 10/5 mg (N = 25)	Traitement des poussées 20/10 mg (N = 99)	Traitement des poussées Total (N = 106)	
Élévation PCS nouvellement apparue	35 (28,5)	6 (24,0)	9 (28,1)	13 (32,5)	17 (22,4)

N° = nombre de sujets à la visite correspondante ; PCS = potentiellement cliniquement significatif ; NHS = Natural History Study (Étude sur l'histoire naturelle)

*Évaluations effectuées aux mois 12, 24, et 36 de l'étude

**Paramètre PCS nouvellement apparu, n(%)

Les critères PCS pour les paramètres d'ECG sont les suivants : Intervalle PR élevé : >200 ms uniquement OU augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 20 ms uniquement OU 3) >200 ms et augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 20 ms ; intervalle QRS élevé : >100 ms uniquement OU augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 10 ms uniquement OU >100 ms et augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 10 ms ; intervalle QT élevé : >500 ms uniquement OU augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 60 ms uniquement OU >500 ms et augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 60 ms ; intervalle QTcB élevé : >500 ms uniquement OU augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 60 ms uniquement OU >500 ms et augmentation par rapport à la valeur de référence ≥ 60 ms.

Les valeurs PCS nouvellement apparues correspondent à des valeurs qui n'étaient pas PCS au moment de la sélection/situation de référence et qui étaient PCS après la sélection/situation de référence.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

L'administration de SOHONOS en concomitance avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, a augmenté les expositions à SOHONOS à l'état d'équilibre d'environ 121 % et 212 %, sur la base de la C_{max} et de l'ASC, respectivement. Évitez l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole) et les antibiotiques macrolides (p. ex. clarithromycine) avec SOHONOS.

Conseiller aux patients d'éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, qui inhibent le cytochrome P450 pendant le traitement par SOHONOS.

L'administration de SOHONOS en concomitance avec de puissants inducteurs de la CYP 3A4 comme la rifampicine/rifampine, a diminué l'exposition à SOHONOS d'environ 81 % et 89 %, sur la base de la C_{max} et de l'ASC, respectivement. Éviter l'utilisation d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, extrait de millepertuis) en concomitance avec SOHONOS.

Vitamine A

SOHONOS appartient à la même classe pharmacologique que la vitamine A. Par conséquent, l'utilisation simultanée de la vitamine A et de SOHONOS peut entraîner des effets additifs.

L'administration de SOHONOS en concomitance avec la vitamine A ou d'autres rétinoïdes oraux doit être évitée en raison du risque d'hypervitaminose A.

Tétracyclines

L'utilisation de rétinoïdes à action générale a été associée à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (également appelée *méningite séreuse*); dans certains de ces cas, des tétracyclines étaient utilisées en concomitance. Évitez l'administration de SOHONOS en concomitance avec des dérivés de la tétracycline.

Corticostéroïdes à action générale

Des corticostéroïdes ont été administrés selon le traitement de référence dans les essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de FOP (p. ex. prednisone à 2 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 100 mg 1 fois par jour pendant 4 jours). Dans le cadre de l'analyse de pharmacocinétique de population, aucun signe ne montrait que la prednisone modifiait la pharmacocinétique de SOHONOS. SOHONOS n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la prednisone ou de son métabolite, la prednisolone.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les risques comportementaux n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles dues à l'ampleur ou à la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. les médicaments qui sont contre-indiqués).

Tableau 10. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	EC	L'administration en concomitance a augmenté l'exposition à SOHONOS à l'état d'équilibre d'environ 212 % sur la base de l'ASC.	Évitez l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole) et les antibiotiques macrolides (p. ex. clarithromycine) avec SOHONOS. Conseiller aux patients d'éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, qui inhibent le cytochrome P450 pendant le traitement par SOHONOS.
Rifampicine	EC	L'administration en concomitance a diminué l'exposition à SOHONOS d'environ 89 % sur la base de l'ASC.	Éviter l'utilisation d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, extrait de millepertuis) en concomitance avec SOHONOS.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Tétracyclines	T	L'utilisation de rétinoïdes à action générale a été associée à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (également appelée <i>méningite séreuse</i>); dans certains de ces cas, des tétracyclines étaient utilisées en concomitance.	Éviter l'administration de SOHONOS en concomitance avec des dérivés de la tétracycline.
Vitamine A	T	L'utilisation simultanée de la vitamine A et de SOHONOS peut entraîner des effets additifs.	Éviter l'administration de vitamine A et d'autres rétinoïdes oraux en concomitance avec SOHONOS.

Légende : EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'absorption orale de SOHONOS est augmentée quand le médicament est administré avec des aliments. Pour cette raison, SOHONOS doit être pris avec de la nourriture. Conseiller aux patients d'éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, qui inhibent le cytochrome P450 pendant le traitement par SOHONOS.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation d'un inducteur puissant de la CYP3A4, tel que l'extrait de millepertuis, doit être évitée en concomitance avec SOHONOS (voir [Tableau 10](#)).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le palovarotène est un agoniste sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), biodisponible par voie orale. La FOP est une maladie génétique causée par une mutation avec gain de fonction du gène ACVR1/ALK2, qui code le récepteur d'activine A de type 1 ou le récepteur kinase 2 de type activine, un récepteur de type I de la protéine morphogénétique osseuse. Cette mutation avec gain de fonction du gène ALK2 active de manière aberrante la voie de signalisation BMP-Mothers against decapentaplegic homolog (Smad)1/5/8, délaissant les mécanismes normaux de réparation des lésions des tissus mous (muscles, tendons et ligaments) par la régénération tissulaire pour favoriser la chondrogenèse et la formation osseuse hétérotopique.

Le récepteur RAR γ est exprimé dans les cellules chondrogènes et les chondrocytes et agit comme un répresseur transcriptionnel sans ligand. Le palovarotène inhibe la signalisation des Smad1/5 médiée par la BMP dans une lignée cellulaire de fibroblastes d'humains atteints de

FOP portant la mutation R206H du récepteur ALK2 avec gain de fonction. Dans des modèles animaux d'ossification hétérotopique traumatique et de FOP, le palovarotène a réduit les nouvelles ossifications hétérotopiques et a préservé la mobilité articulaire en diminuant l'infiltration des mastocytes et la réponse fibroproliférative au site de la lésion. Grâce à sa liaison au RAR γ , le palovarotène réduit la signalisation des BMP et inhibe la signalisation des SMAD1/5/8, qui contribuent fortement à la pathogénie de la myosite ossifiante et donc de la FOP. En interférant avec ces voies, le palovarotène prévient la chondrogenèse et donc l'ossification hétérotopique en favorisant la réparation ou la régénération normale du tissu musculaire, réduisant ainsi les dommages au tissu musculaire.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation d'ECG croisée à quatre permutations, randomisée, contre placebo et témoin positif, en double aveugle, menée chez des sujets adultes sains (N = 31) recevant des doses uniques de 20 mg (thérapeutique) et de 50 mg (supra-thérapeutique) de palovarotène, aucun effet pharmacodynamique sur l'intervalle QTc, la durée de QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du palovarotène après administration par voie orale a été bien caractérisée à partir d'études à dose unique et à doses multiples chez des sujets sains atteints et chez des patients atteints de FOP. L'absorption orale du palovarotène est augmentée quand le médicament est administré avec des aliments. Pour cette raison, le palovarotène a été administré avec de la nourriture dans tous les essais réalisés auprès de patients atteints de FOP.

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du palovarotène est linéaire et proportionnelle à la dose de 0,02 à 50 mg. L'état d'équilibre est atteint au troisième jour.

Tableau 11. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du palovarotène à l'état d'équilibre chez des patients atteints de FOP

Paramètres PC moyenne (E.-T.) à l'état d'équilibre	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	CL/F (L/h)
5 mg	40,6 (16,2)	3,00 (2,67, 6,07)	4,9 (1,4)	264 (98,4)	17,8 (8,64)
10 mg	78,4 (33,3)	3,00 (2,75, 10,0)	4,3 (0,7)	540 (226)	17,0 (7,80)
20 mg	165 (72,7)	3,00 (2,83, 10,0)	4,4 (1,2)	1060 (449)	16,5 (7,43)

Absorption

Après l'administration de 20 mg de palovarotène 1 fois par jour pendant 14 jours, après un déjeuner normal, à des sujets adultes sains, le T_{max} médian était de 4,6 heures, la C_{max} moyenne était de 140 ng/mL et l'ASC_(0- ∞) moyenne était de 942 ng*h/mL. On a observé peu ou pas d'accumulation après l'administration d'une dose quotidienne unique. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre était de 3,5 ng/mL après l'administration

d'une dose unique quotidienne de 20 mg de palovarotène.

L'administration d'une dose unique de palovarotène (2 x 10 mg) à 23 sujets après un repas riche en gras (environ 50 % de la teneur calorique totale du repas) et riche en calories (environ 800 à 1200 calories) a entraîné une augmentation d'environ 40 % de l'ASC_T, une augmentation approximative de 16 % de la C_{max} et un retard approximatif du T_{max} de 2 heures par rapport à l'administration du palovarotène (2 x 10 mg) à jeun.

L'ASC_T et la C_{max} plasmatiques du palovarotène étaient comparables lorsque le contenu était avalé entier, après un petit-déjeuner riche en graisses et en calories, ou lorsqu'il était saupoudré sur de la compote de pommes après un petit-déjeuner riche en graisses et en calories.

Distribution

La liaison moyenne aux protéines du palovarotène est de 99,0 % *in vitro*. Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) est de 319 L après l'administration de 20 mg 1 fois par jour.

Métabolisme

Le palovarotène est fortement métabolisé par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2C8 et la CYP2C19. Cinq métabolites, M1 (6,7-dihydroxy), M2 (6-hydroxy), M3 (7hydroxy), M4a (6-oxo) et M4b (7-oxo), ont été observés pour le palovarotène et ont atteint l'état d'équilibre au jour 4 avec une grande variabilité des concentrations plasmatiques. Après l'administration de palovarotène radiomarqué au ¹⁴C, la contribution du palovarotène et de ses quatre principaux métabolites connus (M2, M3, M4a et M4b) représentait collectivement 40 % de l'exposition totale dans le plasma. L'activité pharmacologique des métabolites M3 et M4b représente environ 1,7 % et 4,2 % de l'activité du médicament mère, d'après un essai de transactivation *in vitro* de RAR γ .

Élimination

Après administration de 20 mg de palovarotène 1 fois par jour pendant 14 jours après un déjeuner normal, la demi-vie d'élimination moyenne est de 8,7 heures. D'après une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance corporelle totale apparente (CL/F) est estimée à 19,9 L/h pour toutes les doses et toutes les études, ce qui confirme la linéarité de la dose.

Après l'administration à des sujets sains d'une dose de 1 mg de palovarotène radiomarqué au ¹⁴C, 97,1 % de la dose a été récupérée dans les fèces et 3,2 %, dans l'urine. Plus de 92 % de la dose a été récupérée au cours des 6 premiers jours, et le bilan massique a été établi avec 100 % de la dose récupérée au jour 14.

Populations particulières et états pathologiques

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, rien n'indique que l'âge, le sexe, la race, le tabagisme et l'état de santé influencent la pharmacocinétique du palovarotène. On a constaté que le poids corporel avait un effet important sur la pharmacocinétique du palovarotène, une augmentation de l'exposition étant constatée à la même dose quand le poids était réduit.

Exposition par le sperme chez les sujets de sexe masculin :

L'administration de SOHONOS à un patient masculin est considérée comme peu susceptible de nuire au développement d'un embryon ou d'un fœtus porté par une partenaire sexuelle enceinte exposée à SOHONOS par l'entremise du sperme du patient. Selon les résultats d'une étude clinique menée sur 24 sujets masculins en bonne santé et la quantité maximale de palovarotène mesurée dans un seul éjaculat (33 ng ou environ 0,00017 % de la dose

quotidienne administrée), l'exposition potentielle maximale du fœtus à SOHONOS par le sperme est estimée à 0,0066 ng/mL, soit moins de 1/100^e de l'exposition à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les effets sur le développement embryonnaire ou fœtal.

Enfants : Les doses ajustées en fonction du poids pour les enfants qui n'ont pas atteint la maturité squelettique dans les études sur les patients atteints de FOP ont été sélectionnées pour quatre catégories de poids définies (voir [4.2 Posologie recommandée et Ajustement posologique](#)) afin de fournir une exposition semblable à celle des adolescents et des adultes recevant des doses de 5 à 20 mg de palovarotène. La pertinence de la dose sélectionnée en fonction du poids a été évaluée dans le cadre de l'analyse de pharmacocinétique de population. Basés sur des simulations dans une population de patients pédiatriques, les paramètres dérivés d'exposition à l'état d'équilibre (ASC_{0-T} , et $C_{max, \acute{e}e}$) à la suite de l'administration en fonction du poids de 5, 10 et 20 mg (ou la dose équivalente) chez des patients pédiatriques n'ayant pas atteint la maturité squelettique sont présentés par catégorie de poids dans le [Tableau 12](#) ci-dessous.

Tableau 12. Résumé de l'exposition à l'état d'équilibre (médiane des 50 %) après l'administration de 5, de 10 et de 20 mg de SOHONOS aux patients pédiatriques, par catégorie de poids

Dose	Catégorie de poids/dose	$C_{max, \acute{e}e}$ (ng/mL)*	$ASC_{24, \acute{e}e}$ (ng·h/mL)*
5 mg 1 f.p.j.	< 20 kg/2,5 mg	50,6 (47,1 – 54,0)	263 (243 – 282)
	20 à 40 kg/3 mg	40,0 (38,2 – 42,2)	237 (225 – 248)
	40 à 60 kg/4 mg	36,7 (34,3 – 39,0)	242 (228 – 254)
	≥ 60 kg/5 mg	35,9 (32,8 – 39,6)	252 (232 – 277)
10 mg 1 f.p.j.	< 20 kg/5 mg	101 (94,1 – 108)	527 (485 – 563)
	20 à 40 kg/6 mg	80,0 (76,3 – 84,4)	474 (450 – 495)
	40 à 60 kg/7,5 mg	68,8 (64,4 – 73,2)	454 (428 – 476)
	≥ 60 kg/10 mg	71,9 (65,7 – 79,1)	504 (464 – 554)
20 mg 1 f.p.j.	< 20 kg/10 mg	202 (188 – 216)	1054 (971 – 1126)
	20 à 40 kg/12,5 mg	167 (159 – 176)	988 (938 – 1032)
	40 à 60 kg/15 mg	138 (129 – 146)	909 (856 – 952)
	≥ 60 kg/20 mg	144 (131 – 158)	1008 (928 – 1107)

1 f.p.j. = une fois par jour

* 50^e médiane (intervalle de prévision [IP] à 90 %)

L'exposition totale simulée ($ASC_{24, \acute{e}e}$) était comparable pour les doses équivalentes dans les différents groupes de poids, ce qui indique que le schéma posologique fondé sur le poids fournit une exposition similaire dans tous les groupes de poids des patients pédiatriques.

Insuffisance hépatique : selon une analyse de pharmacocinétique de population (n = 701), aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 47 ; 7 %) ; aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire pour ces patients. L'influence d'une insuffisance hépatique modérée à sévère sur la pharmacocinétique du palovarotène n'a pas été évaluée. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. Le palovarotène n'est pas recommandé chez les patients présentant une

insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : selon une analyse de pharmacocinétique de population (n = 701), aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du palovarotène n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (n = 158, 22,5 %) et modérée (n = 24, 3,4 %). L'influence d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du palovarotène n'a pas été évaluée. Le palovarotène n'est donc pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Conservez la plaquette alvéolée dans la boîte pour la protéger de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Rapportez au pharmacien les capsules SOHONOS (palovarotène) non utilisées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Palovarotène

Nom chimique : acide 4-[(*E*)-2(5,5,8,8-tétraméthyl-3-pyrazol-1-ylméthyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yl]-vinyl]-benzoïque

ou

acide 4-[(1*E*)-2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-3-(1*H*-pyrazol-1-ylméthyl)-2-naphtalényl]-éthényl]-benzoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 414,54 g/mol

Formule développée :

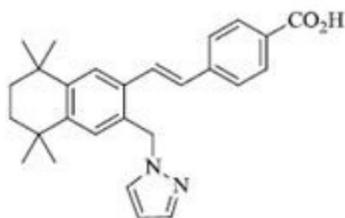


Tableau 13. Propriétés physicochimiques

Description :	Solide cristallin blanc à blanc cassé
Solubilité :	
Eau	Pratiquement insoluble ou insoluble (0,04 µg/mL)
Acide chlorhydrique 0,01 M, pH 2,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (non détecté)
Acétate de potassium 0,01 M, pH 4,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (non détecté)
Acétate de potassium 0,01 M, pH 5,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (0,006 µg/mL)
Acétate de potassium 0,01 M, pH 6,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (0,04 µg/mL)
Acétate de potassium monobasique 0,01 M, pH 7,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (0,2 µg/mL)
Acétate de potassium monobasique 0,01 M, pH 8,0	Pratiquement insoluble ou insoluble (1,8 µg/mL)
Éthanol (absolu)	Légèrement soluble (1 mg/mL)
Isopropanol	Très légèrement soluble (0,7 mg/mL)
Méthanol	Très légèrement soluble (0,3 mg/mL)
Acétonitrile	Très légèrement soluble (0,3 mg/mL)

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

Réduire la formation d'ossification hétérotopique chez des adultes et des enfants de 8 ans et plus (filles)/10 ans et plus (garçons) atteints de FOP

Tableau 14. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le FOP

Étude	Concept de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
PVO-1A-301 (MOVE)	Étude de phase III, multicentrique et ouverte	5 mg 1 f.p.j. pendant un maximum de 48 mois, avec une augmentation de la dose pour le traitement des poussées à 20 mg 1 f.p.j. pendant 4 semaines, puis pendant 8 semaines à 10 mg 1 f.p.j. (total de 12 semaines ou jusqu'à la résolution de la poussée si le traitement est prolongé au-delà de 12 semaines). Dose en fonction du poids selon 4 catégories (10 à < 20 kg, 20 à < 40 kg, 40 à < 60 kg, et ≥ 60 kg).	Nombre total d'inscrits : 107 Population principale de sécurité : 99 <ul style="list-style-type: none">• <8/10 ans : 20• ≥8/10 à 14 ans : 42• >14 ans : 37	13 (4, 61)	53,5 % DE SEXE MASC ULIN
PVO-1A-202	Étude de phase II, multicentrique, ouverte, menée en 3 parties	Partie A : administration par voie orale 1 f.p.j. de 10 mg pendant 2 semaines, puis de 5 mg pendant 4 semaines pour les 2 poussées suivantes. Dose basée sur le poids pour les enfants de plus de 6 ans inscrits à l'étude PVO-1A-201.	Nombre total d'inscrits : 40 <ul style="list-style-type: none">• <8/10 ans : 4• ≥8/10 à 14 ans : 8• >14 ans : 28	21 (7 à 53)	45,0 % DE SEXE MASC ULIN

Étude	Concept de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
		<p>Partie B : Cohorte d'adultes (traitement de longue durée/des poussées) : 5 mg 1 f.p.j. pendant un maximum de 24 mois, avec une augmentation de la dose pour le traitement des poussées à 20 mg 1 f.p.j. pendant 4 semaines, puis pendant 8 semaines à 10 mg 1 f.p.j. (total de 12 semaines ou jusqu'à la résolution de la poussée si le traitement est prolongé au-delà de 12 semaines).</p> <p>Cohorte d'enfants (traitement des poussées uniquement) : même posologie que pour le traitement des poussées chez les adultes, ajustée en fonction du poids.</p>	<p>Nombre total d'inscrits : 54</p> <ul style="list-style-type: none"> • <8/10 ans : 3 • ≥8/10 à 14 ans : 9 • >14 ans : 42 	19 (7, 54)	42,6 % DE SEXE MASC ULIN
		<p>Partie C : Tous les sujets reçoivent le traitement de longue durée/des poussées de la partie B (ajusté en fonction du poids pour les sujets qui n'ont pas atteint la maturité squelettique). La partie C est en cours.</p>	<p>Nombre total d'inscrits : 48</p> <ul style="list-style-type: none"> • <8/10 ans : 0 • ≥8/10 à 14 ans : 8 • >14 ans : 40 	20 (9, 48)	47,9 % DE SEXE MASC ULIN
PVO-1A-201	Étude multicentrique adaptative à répartition aléatoire et contrôlée par placebo destinée à l'établissement de la posologie	<p>Cohorte 1 : 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 2 semaines puis 5,0 mg pendant 4 semaines, ou placebo</p> <p>Cohorte 2 : 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 2 semaines, puis 5,0 mg pendant 4 semaines; 5 mg par voie orale pendant 2 semaines, puis 2,5 mg pendant 4 semaines; ou placebo</p>	<p>Nombre total d'inscrits : 40</p> <ul style="list-style-type: none"> • <8/10 ans : 4 • ≥8/10 à 14 ans : 9 • >14 ans : 27 	21 (7 à 53)	45,0 % DE SEXE MASC ULIN

Étude	Concept de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
PVO-1A-001	Étude sur l'histoire naturelle (NHS, Natural history study)	Posologie non applicable (étude non interventionnelle) ; suivi de 3 ans	Nombre total d'inscrits : 114 Population principale de sécurité : 111 <ul style="list-style-type: none"> • <8/10 ans : 23 • ≥8/10 à 14 ans : 30 • >14 ans : 58 	15 (4, 56)	54,1 % DE SEXE MASC ULIN

1 f.p.j. = une fois par jour

L'étude MOVE (PVO-1A-301) était une étude de phase III, à un seul groupe, auprès de sujets atteints de FOP âgés d'au moins 4 ans. L'étude a évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement de longue durée et du traitement des poussées par SOHONOS dans la prévention d'une nouvelle ossification hétérotopique, mesurée par tomодensitométrie du corps entier à faible dose (excluant la tête), par rapport aux données de l'étude sur l'histoire naturelle (étude sur l'histoire naturelle, PVO-1A-001). Toutes les images des sujets traités dans l'étude MOVE et des sujets non traités dans l'étude sur l'histoire naturelle issues de la tomодensitométrie du corps entier ont été analysées par des personnes qui ne connaissaient pas l'origine de l'étude. Sur les 107 sujets inscrits à l'étude MOVE, 99 présentaient la mutation R206H et 8, d'autres mutations de la FOP. Sur les 99 porteurs de la mutation R206H, 97 ont subi au moins une mesure du volume d'ossification hétérotopique après le début de l'étude et ont été inclus dans la population complète d'analyse.

Dans le cadre de l'étude MOVE, les sujets ont reçu SOHONOS à 5 mg par jour avec augmentation de la dose au moment des poussées (définies selon la présence d'au moins un symptôme, comme une douleur, un gonflement ou une rougeur, cohérent avec une poussée antérieure, ou un événement traumatique important à risque élevé susceptible de provoquer une poussée). Le traitement des poussées a été prolongé par tranches de 4 semaines en cas de persistance des symptômes. À tout moment pendant le traitement des poussées, le traitement de 12 semaines a été recommencé dans le cas d'une nouvelle poussée ou d'un événement traumatique important à risque élevé. La dose a été ajustée en fonction du poids corporel chez les enfants n'ayant pas atteint la maturité squelettique (enfants n'ayant pas atteint au moins 90 % de maturité squelettique, soit un âge osseux de ≥ 12 ans 0 mois pour les filles et ≥ 14 ans 0 mois pour les garçons). Les groupes de traitement évalués pour le traitement de longue durée/des poussées étaient bien appariés aux sujets de l'étude sur l'histoire naturelle en fonction des caractéristiques démographiques initiales.

L'âge médian (min.-max.) des sujets ayant participé à l'analyse d'efficacité dans la population cible ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons) dans le groupe traité par SOHONOS (N = 77) était de 14 (8 à 61) ans ; et de 18 (9 à 56) ans dans le groupe non traité (N = 76) de l'étude sur l'histoire naturelle. Il y avait plus de sujets masculins que féminins dans les groupes traités par SOHONOS (54,4 % et 45,6 %, respectivement) et non traités (51,1 % et 48,9 %, respectivement).

Tableau 15. Étude PVO-1A-301 (MOVE) : Caractéristiques démographiques initiales et caractéristiques de la FOP chez les sujets de 8 ans et plus (filles)/10 ans et plus (garçons)

	SOHONOS (n = 79)	Non traités* (n = 88)
Âge au diagnostic de FOP (ans)		
Moyenne (É.-T.)	6,6 (5,01)	7,5 (5,30)
Temps écoulé entre le diagnostic de FOP et l'inscription (années)		
Moyenne (É.-T.)	11,4 (9,75)	13,4 (9,69)
Résultats cliniques associés		
Malformations de la colonne cervicale	35 (44,3 %)	45 (51,1 %)
Perte auditive	36 (45,6 %)	31 (35,2 %)
Malformations du pouce	37 (46,8 %)	49 (55,7 %)
Raccourcissement des cols fémoraux	10 (12,7 %)	13 (14,8 %)
Ostéochondromes		
Tibia	31 (39,2 %)	33 (37,5 %)
Fémur	5 (6,3 %)	6 (6,8 %)
Humérus	2 (2,5 %)	2 (2,3 %)
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois		
Moyenne (É.-T.)	1,2 (1,5)	1,5 (2,0)
Médiane (min.-max.)	1,0 (0, 6)	1,0 (0, 10)
Temps écoulé depuis la dernière poussée, en mois		
Moyenne (É.-T.)	27,0 (40,4)	21,3 (33,8)
Médiane (min.-max.)	11 (1, 199)	7 (0, 181)

FOP = fibrodysplasie ossifiante progressive ; E-T = écart-type

* Le groupe non traité comprend les sujets de l'étude sur l'histoire naturelle.

Le traitement des poussées uniquement a été évalué dans le cadre du programme de phase II, notamment dans l'étude à double insu contrôlée par placebo PVO-1A-201, et dans l'étude de prolongation ouverte PVO-1A-202. Les sujets participant à l'étude PVO-1A-201 ont été répartis aléatoirement selon un rapport 3:3:2 entre le groupe SOHONOS à 10 mg pendant 2 semaines, puis à 5 mg pendant 4 semaines (traitement 10/5 mg), le groupe SOHONOS à 5 mg pendant 2 semaines, puis à 2,5 mg pendant 4 semaines (traitement 5/2,5 mg) et le groupe placebo pendant 6 semaines; une période d'observation de 6 semaines suivait pour tous les groupes.

Dans la partie A de l'étude PVO-1A-202, les sujets présentant une autre poussée ont reçu un traitement par SOHONOS à 10/5 mg de manière ouverte. Dans la partie B de l'étude PVO-1A-202, les sujets ayant atteint la maturité squelettique au moins à 90 % ont reçu un traitement de longue durée à 5 mg par jour, avec une augmentation de la dose au moment d'une poussée à 20 mg pendant 4 semaines, puis à 10 mg pendant 8 semaines (traitement de longue durée/des poussées), avec poursuite du traitement par tranches de 4 semaines en cas de persistance des symptômes. Les sujets n'ayant pas atteint la maturité squelettique ont reçu le traitement des poussées à 20/10 mg (ajusté en fonction du poids) dans la partie B.

L'âge médian (min.-max.) des sujets dans la population cible ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons) était de 11 (7 à 34) ans (N = 12), et de 15 (7 à 53) ans dans le groupe non traité (N = 38). Le pourcentage de sujets masculins dans la population cible était de 33,3 %, et il était de 47,0 % dans le groupe non traité.

Résultats de l'étude MOVE (PVO-1A-301) sur la FOP

Le volume moyen annualisé de nouvelles ossifications hétérotopiques selon les analyses a posteriori de l'étude MOVE (PVO-1A-301) dans la population générale de sujets traités et non traités est indiqué dans le [Tableau 16](#), et dans la population indiquée de sujets de 8 ans et plus (filles)/10 ans et plus (garçons) pour les sujets traités et non traités est indiqué dans le [Tableau 17](#) et la [Figure 1](#). Les analyses a posteriori ont été effectuées après que l'analyse prédéfinie en utilisant la méthode bayésienne de Poisson composée avec une transformation racine carrée a démontré que la limite de futilité avait été franchie. Ces résultats montrent que l'utilisation d'une transformation racine carrée des données dans le modèle bayésien a transformé la conclusion statistique d'un bénéfice thérapeutique significatif de SOHONOS en une démonstration de futilité. D'autres analyses utilisant les modèles bayésien et linéaire à effets mixtes pondérés (wLME) de volume annualisé de nouvelles ossifications hétérotopiques sans transformation racine carrée (incluant toute les données brutes) ont démontré l'efficacité de SOHONOS.

Tableau 16. Volume moyen annualisé de nouvelles ossifications hétérotopiques dans la population générale de l'étude MOVE (PVO-1A-301)

		SOHONOS (N = 97)	Non traités (N = 98)
Nouvelles ossifications hétérotopiques (mm ³)	Moyenne (É.-T.)	8821 (2972)	23318 (4938)
	% de réduction (SOHONOS vs non traités)	62 %	
	LS Moyenne (É.-T.)	8969 (4085)	20579 (3365)
	% de réduction (SOHONOS vs non traités)	56 %	
		Estimation wLME (IC à 95 %)	Valeur p nominale
	Différence de traitement	-11611 (-21977, 1244)	0,0292

IC = intervalle de confiance ; LS moyenne = moyenne des moindres carrés ; É.-T. = écart-type de la moyenne ; wLME = effet mixte linéaire pondéré

Remarque : L'estimation moyenne des moindres carrés de l'effet mixte linéaire pondéré des nouvelles ossifications hétérotopiques et l'écart-type de la moyenne sont calculées à partir d'un modèle mixte avec les nouvelles ossifications hétérotopiques annualisées comme variable dépendante et des variables indépendantes, comme les effets fixes du traitement et les ossifications hétérotopiques totales initiales/âge initial et un effet aléatoire du sujet.

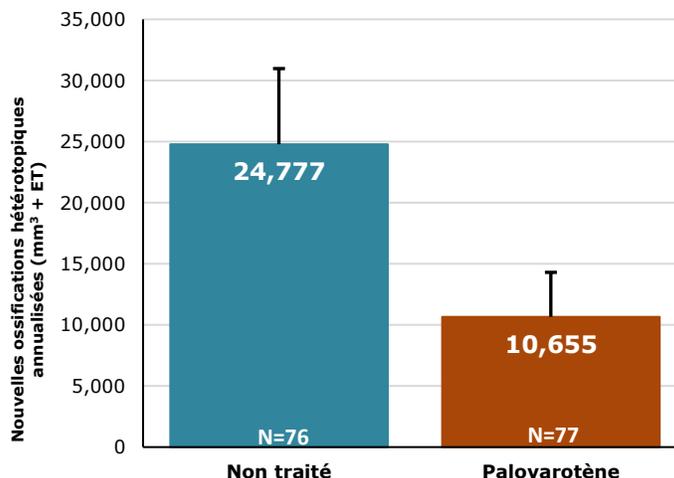
Tableau 17. Volume moyen annualisé de nouvelles ossifications hétérotopiques chez les sujets ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons) dans l'étude MOVE (PVO-1A-301)

		SOHONOS (N = 77)	Non traités (N = 76)
Nouvelles ossifications hétérotopiques (mm ³)	Moyenne (É.-T.)	10655 (3641)	24777 (6192)
	% de réduction (SOHONOS vs non traités)	57 %	
	LS Moyenne (É.-T.)	10572 (4943)	21617 (4165)
	% de réduction (SOHONOS vs non traités)	51%	
		Estimation wLME (IC à 95 %)	Valeur p nominale
	Différence de traitement	-11045 (-24196, 2105)	0,0953

IC = intervalle de confiance ; FAS = population complète d'analyse ; LS moyenne = moyenne des moindres carrés ; É.-T. = écart-type de la moyenne ; wLME = effet mixte linéaire pondéré

Remarque : L'estimation moyenne des moindres carrés de l'effet mixte linéaire pondéré des nouvelles ossifications hétérotopiques et l'écart-type de la moyenne sont calculées à partir d'un modèle mixte avec les nouvelles ossifications hétérotopiques annualisées comme variable dépendante et des variables indépendantes, comme les effets fixes du traitement et les ossifications hétérotopiques totales initiales/âge initial et un effet aléatoire du sujet.

Figure 1. Volume moyen annualisé de nouvelles ossifications hétérotopiques chez les sujets ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons) dans l'étude MOVE (PVO-1A-301)



ET = erreur type.

Résultats des études PVO-1A-201 et PVO-1A-202 sur la FOP

Chez l'ensemble de la population, les études de phase II ont démontré une réduction de 72 % (valeur *p* de 0,02) du volume de nouvelles ossifications hétérotopiques pour les 15 poussées traitées avec le traitement des poussées uniquement à 20/10 mg (3045 mm³) par rapport aux 47 poussées dans le groupe sous placebo ou non traité (10 780 mm³) (Tableau 18). Chez la population cible, les études de Phase II ont démontré une réduction de 72 % (valeur *p* de 0,04)

du volume de nouvelles ossifications hétérotopiques pour les 14 poussées traitées avec le traitement des poussées uniquement à 20/10 mg (3262 mm³) par rapport aux 43 poussées dans le groupe placebo ou non traité (11 712 mm³) (Tableau 19 et Figure 2). Ces résultats sont étayés par la dose de 10/5 mg en cas de poussée dans la population cible (2807 mm³; réduction de 76 %; valeur *p* de 0,10) et dans l'ensemble de la population (3010 mm³; réduction de 72 %; valeur *p* de 0,11).

Tableau 18. Nouvelles ossifications hétérotopiques lors des poussées à la semaine 12 pour le groupe placebo/non traité et des poussées traitées par SOHONOS dans l'ensemble de la population

		SOHONOS 20/10 mg (M = 15)	PBO/non traité (M = 47)
Volume de nouvelles ossifications hétérotopiques (mm ³) (incluant le volume de nouvelles ossifications hétérotopiques = 0 ^a)	Moyenne (E.-T.)	3045 (1408)	10780 (4841)
	valeur <i>p</i> nominale ^b	0,02	

M = nombre de poussées analysées ; PBO = placebo ; E.T. = erreur-type

^a Lorsqu'on ne dispose pas de valeur de référence pour les ossifications hétérotopiques lors d'une poussée, la valeur 0 a été attribuée pour l'analyse.

^b Sur la base des estimations bootstrap hiérarchiques, qui incluaient un facteur thérapeutique à 4 niveaux (SOHONOS 20/10 mg lors des poussées ; SOHONOS 20/10 mg en traitement de longue durée ; SOHONOS 10/5 mg ; Placebo/non traité) et des covariables Emplacement des poussées au niveau de la hanche (Oui/Non), Usage de stéroïdes lors des poussées (Oui/Non), Sexe (Masculin/Féminin), Âge (années) à la poussée au jour 1.

Tableau 19. Nouvelles ossifications hétérotopiques lors des poussées à la semaine 12 pour le groupe placebo/non traité et des poussées traitées par SOHONOS chez les sujets de 8 ans et plus (filles)/10 ans et plus (garçons)

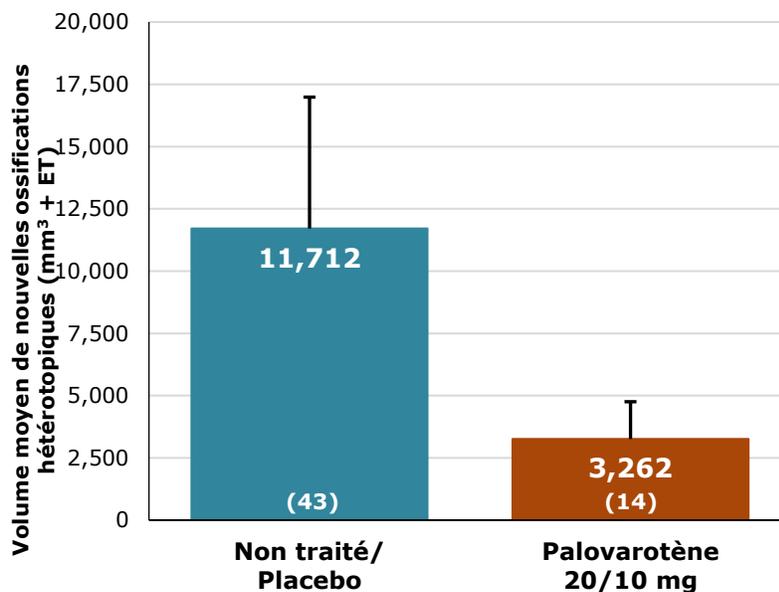
		SOHONOS 20/10 mg (M = 17)	PBO/non traité (M = 46)
Nombre de poussées analysées		14	43
Volume de nouvelles ossifications hétérotopiques (mm ³) (incluant le volume de nouvelles ossifications hétérotopiques = 0 ^a)	Moyenne (E.-T.)	3262 (1494)	11712 (5274)
	valeur <i>p</i> nominale ^b	0,04	

M = nombre de poussées ; PBO = placebo ; E.T. = erreur-type

^a Lorsqu'on ne dispose pas de valeur de référence pour les ossifications hétérotopiques lors d'une poussée, la valeur 0 a été attribuée pour l'analyse.

^b Sur la base des estimations bootstrap hiérarchiques, qui incluaient un facteur thérapeutique à 4 niveaux (SOHONOS 20/10 mg lors des poussées ; SOHONOS 20/10 mg en traitement de longue durée ; SOHONOS 10/5 mg ; Placebo/non traité) et des covariables Emplacement des poussées au niveau de la hanche/épaule/genou (Oui/Non), Usage de stéroïdes lors des poussées (Oui/Non), Sexe (Masculin/Féminin), Âge (années) à la poussée au jour 1.

Figure 2. Volume moyen des nouvelles ossifications hétérotopiques à la semaine 12 en cas de poussées dans le groupe sous SOHONOS vs le groupe sous placebo/non traité chez les sujets âgés de ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons)



Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre de poussées ; ET = erreur-type

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

La toxicité du palovarotène a été évaluée dans des études de toxicité orale à doses répétées durant 6 semaines chez des rats jeunes (0,1, 0,5 et 1,2 mg/kg/jour), jusqu'à 26 semaines chez des rats adultes (0,3, 0,6 et 1,0 mg/kg/jour), jusqu'à 4 semaines chez des lapins adultes (0,5, 1 et 2,5 mg/kg/jour), et jusqu'à 39 semaines chez des chiens adultes (0,012, 0,025, 0,040 et 0,120 mg/kg/jour). La toxicité des doses quotidiennes répétées de palovarotène était similaire à celle de la vitamine A et d'autres rétinoïdes. Les toxicités limitant la dose de palovarotène étaient un sous-ensemble de toxicités typiques des rétinoïdes, principalement la toxicité cutanéomuqueuse chez toutes les espèces non cliniques et les effets sur le squelette chez les rats. Dans cette espèce, les effets du palovarotène étaient similaires quel que soit l'âge ; les effets concernaient le squelette et la peau chez les rats jeunes dès 1 semaine et les rats adultes. Comme on aurait pu s'y attendre, les effets sur la peau ont limité la dose chez les rats adultes alors que les effets sur le squelette ont limité la dose chez les rats plus jeunes. Le profil de toxicité des métabolites du palovarotène était semblable à celui du palovarotène ; aucune toxicité unique ou inattendue n'a été déterminée.

Effets cutanéomuqueux

La toxicité cutanéomuqueuse est apparue proportionnelle à la dose chez les animaux adultes, concernait principalement la peau et était caractérisée au niveau microscopique par un érythème, un œdème, une hyperplasie épithéliale, une hyperkératose et/ou une hypergranulose de l'épiderme. L'intensité de ces effets a augmenté de manière proportionnelle au temps jusqu'à 4 semaines de traitement. Les effets ont été réversibles à l'arrêt de la posologie. Chez les rats jeunes, les lésions cutanées étaient limitées à une sécheresse de la peau, une fourrure fine et/ou une croûte et ne sont généralement pas réapparues pendant la période de rétablissement. Ces effets ont généralement été observés à toutes les doses, dès les doses inférieures aux expositions cliniquement pertinentes.

Un épithélium squameux a également affecté d'autres tissus, comme la muqueuse non glandulaire de l'estomac (pré-estomac, spécifique aux rongeurs), l'œsophage (lapins uniquement, non nocif) et la conjonctive de l'œil et la surface de l'oreille interne (chiens uniquement). Les changements observés dans l'œsophage de lapins après 4 semaines d'administration orale d'une dose d'au moins 1 mg/kg/jour (c.-à-d. inférieure à l'exposition clinique maximale) n'ont pas compromis l'intégrité de la muqueuse œsophagienne ou la santé de l'animal et n'ont pas été considérés comme significatifs d'un point de vue toxicologique. Aucun effet n'a été observé dans la muqueuse non squameuse de l'estomac glandulaire ou les tissus intestinaux chez les rats, les chiens ou les lapins, ce qui semble indiquer un faible potentiel de toxicité gastro-intestinale.

Effets sur le squelette

Les effets potentiels de l'administration de longue durée du palovarotène à des enfants ont été étudiés sur des jeunes rats recevant des doses orales quotidiennes de palovarotène de 0,1, 0,5 ou 1,2 mg/kg/jour pendant toute la période de croissance du squelette (du sevrage à la puberté). La palovarotène a produit des effets dose-dépendants sur la taille, la forme et la masse et/ou la géométrie des os, tous ces effets résultant d'une déficience de la maturation/différentiation du cartilage de croissance. En particulier, un rétrécissement/une fermeture du cartilage de conjugaison dans le fémur proximal a donné lieu à des changements de la forme de la tête fémorale à une dose supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/jour et à une nécrose avasculaire (AVN) de la tête fémorale à la dose de 1,2 mg/kg/jour. De plus, une diminution de la masse et/ou géométrie osseuse a été observée à une dose supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/jour. Un rétablissement continu n'a été observé qu'avec la dose de 0,5 mg/kg/jour. La DSENO pour la toxicité squelettique (c.-à-d. 0,1 mg/kg/jour) était inférieure à la tranche des expositions cliniquement pertinentes.

Chez les rats adultes, des doses orales quotidiennes répétées de palovarotène de 0,3, 0,6 et 1,0 mg/kg/jour pendant 26 semaines ont provoqué, à toutes les doses, une chondrodystrophie du cartilage de conjugaison, qui reste ouvert à l'âge adulte chez cette espèce. La chondrodystrophie a été associée à une fragilité osseuse ou à une fracture chez les rats traités à la dose de 5 mg/kg/jour (c.-à-d. à une exposition similaire à l'exposition clinique maximale) pendant 4 semaines. Les effets sur la croissance osseuse n'ont pas été considérés comme pertinents chez les humains une fois les cartilages de conjugaison fermés (c.-à-d., vers l'âge de la puberté : environ 14 à 15 ans pour les filles et 15 à 17 ans pour les garçons).

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée sur le palovarotène. Ni le palovarotène ni ses métabolites n'ont été signalés comme mutagènes par les tests d'Ames. Le palovarotène n'a pas eu d'effet clastogène dans l'étude *in vivo* des micronoyaux chez la souris, jusqu'à deux doses de 25 mg/kg administrées deux jours consécutifs. Une activité clastogène a été

notée pour le palovarotène et ses métabolites dans l'essai d'aberration chromosomique *in vitro* réalisé avec des lymphocytes circulants humains, mais seulement à des concentrations cytotoxiques qui réduisent l'indice mitotique de plus de 50 %. Plus précisément, pour le palovarotène, le seuil d'activité clastogène se situait entre 30 000 et 50 000 ng/mL, la fréquence des aberrations étant augmentée aux concentrations testées \geq 50 000 ng/mL, mais pas aux concentrations \leq 30 000 ng/mL. Pour les métabolites du palovarotène, la fréquence d'aberrations structurelles des cellules a considérablement augmenté à une concentration du mélange de métabolites de 250 000 ng/mL (exposition de 3 heures) alors qu'après une exposition de 24 heures, aucune augmentation statistiquement significative de la fréquence des aberrations chromosomiques n'a été observée. Les concentrations auxquelles ces effets se sont produits avec le palovarotène ou ses métabolites humains étaient supérieures de plusieurs ordres de grandeur à la C_{max} maximale prévue chez l'humain à la dose clinique la plus élevée proposée (138 à 202 ng/mL à 20 mg/jour). En fonction de ces résultats, le palovarotène et ses métabolites ne sont pas considérés comme présentant un risque génotoxique pour les sujets humains.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Altération de la fertilité

Le palovarotène administré par voie orale à des rats femelles pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 postcoïtum à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour n'a produit aucun effet sur la fonction de reproduction, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. Des périodes prolongées de dioestrus et un taux d'ovulation légèrement inférieur ont été observés à la dose de 3 mg/kg/jour (dose élevée). Par conséquent, la dose de 1 mg/kg/jour (inférieure à la tranche d'expositions cliniquement significatives) a été considérée comme la DSENO. L'administration orale du palovarotène à des rats mâles pendant 9 semaines (c'est-à-dire avant la cohabitation de 2 semaines après l'accouplement) à 0,3 et 1 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fonction de reproduction, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. La dose de 1 mg/kg/jour, qui est inférieure à la tranche d'expositions cliniquement significatives, a donc été considérée comme la DSENO.

Des signes de toxicité testiculaire (notamment une dégénérescence des tubes séminifères) ont été observés chez les rats mâles ayant reçu des doses quotidiennes orales de 5 mg/kg/jour pendant 4 semaines, dépassant la MTD de 4 semaines. Aucun effet testiculaire n'a été observé à des doses plus faibles (0,04, 0,2 et 1 mg/kg/jour) dans cette étude.

En outre, aucun effet sur les organes reproducteurs féminins ou signe de toxicité testiculaire n'a été observé dans les études de toxicité chronique chez le rat ou le chien (c.-à-d. jusqu'à 26 ou 39 semaines, respectivement).

Reproduction chez l'animal

L'administration par voie orale du palovarotène à des rats gravides entre le GD (jour de gestation) 6 et le GD17 à des doses de 0,25 et 1,25 mg/kg/jour a induit une légère toxicité maternelle (diminution du gain de poids maternel et/ou diminution de la consommation d'aliments). Elle a également entraîné des malformations fœtales typiques des rétinoïdes (p. ex. fente palatine, difformité des os du crâne, os courts/longs). La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale a donc été fixée à 0,01 mg/kg/jour, ce qui est en dessous de la tranche d'expositions cliniques pertinentes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SOHONOS**^{MC}

capsules de palovarotène

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SOHONOS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SOHONOS** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- SOHONOS peut causer un arrêt précoce de la croissance osseuse chez les enfants. Il peut en résulter potentiellement une petite taille et des différences de longueur des bras ou jambes. Votre médecin vous expliquera les risques (c.-à-d. au patient) ou les expliquera à l'aidant et à l'enfant. Les enfants en croissance active doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (tous les 3 mois ou selon la fréquence décidée par votre médecin) durant le traitement par SOHONOS.
- SOHONOS peut nuire gravement à un enfant à naître. N'utilisez PAS SOHONOS si vous êtes enceinte, si vous soupçonnez être enceinte ou si vous prévoyez de le devenir. Si vous êtes apte à procréer, vous **ne** devez utiliser SOHONOS que si **TOUTES** les conditions décrites ci-dessous sous le titre « **Programme de prévention de la grossesse sous SOHONOS** » sont remplies.

Programme de prévention de la grossesse sous SOHONOS

Les patientes susceptibles de devenir enceinte doivent remplir **TOUTES** les conditions ci-dessous pour utiliser SOHONOS.

1. Vous ne devez PAS prendre SOHONOS si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

SOHONOS peut nuire gravement à un enfant à naître. Il peut être à l'origine d'anomalies graves du cerveau, du visage, des oreilles, des yeux, du cœur et de certaines glandes (thymus et glande parathyroïde) du fœtus. Il augmente également les risques de fausse couche. Ces effets peuvent se produire même si SOHONOS n'est pris que pendant une courte période pendant la grossesse.

Vous ne devez PAS

- prendre SOHONOS si vous êtes enceinte ou si vous soupçonnez être enceinte.
- prendre SOHONOS si vous allaitez. Le médicament est susceptible de passer dans votre lait et de nuire à votre bébé.
- prendre SOHONOS s'il est possible que vous deveniez enceinte pendant le traitement.
- devenir enceinte au cours du mois suivant la fin de votre traitement, car des résidus du médicament pourraient subsister dans votre corps.

2. S'il est possible que vous deveniez enceinte, vous devez discuter avec votre médecin des règles strictes à suivre avant, durant et après le traitement par SOHONOS.

- Votre médecin doit vous expliquer les risques pour le fœtus. Vous devez comprendre pourquoi vous ne devez pas devenir enceinte et ce que vous devez faire pour prévenir une grossesse.
- Vous devez avoir discuté de méthodes de contraception avec votre médecin. Celui-ci vous fournira de l'information sur la manière d'éviter une grossesse. Il pourrait aussi vous orienter vers un spécialiste qui vous conseillera au sujet de la contraception.
- Vous devez discuter des tests de grossesse avec votre médecin. Vous devez comprendre et accepter de passer des tests de grossesse réguliers.
- Votre médecin doit vous expliquer ce que vous devez faire si vous devenez enceinte ou si vous soupçonnez être enceinte.

3. Vous devez éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode de contraception efficace avant, durant et après le traitement par SOHONOS.

- Vous devez pouvoir et vouloir respecter les mesures de contraception obligatoires. Discutez avec votre médecin des méthodes qui vous conviennent le mieux.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception même si vous n'êtes pas sexuellement active (sauf si votre médecin décide que cela n'est pas nécessaire).
- Vous devez utiliser une méthode de contraception pendant un mois avant de commencer à prendre SOHONOS, durant votre traitement et un mois après la fin de votre traitement.
- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception très efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin [stérilet]) ou deux méthodes de contraception efficaces qui agissent de façon différente (comme une pilule contraceptive et un condom).

Si vous prenez SOHONOS **uniquement** pour le traitement des poussées, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace même durant les périodes où vous ne prenez pas SOHONOS, car les poussées peuvent survenir de façon imprévisible.

4. Vous devez passer des tests de grossesse avant, durant et après votre traitement par SOHONOS.

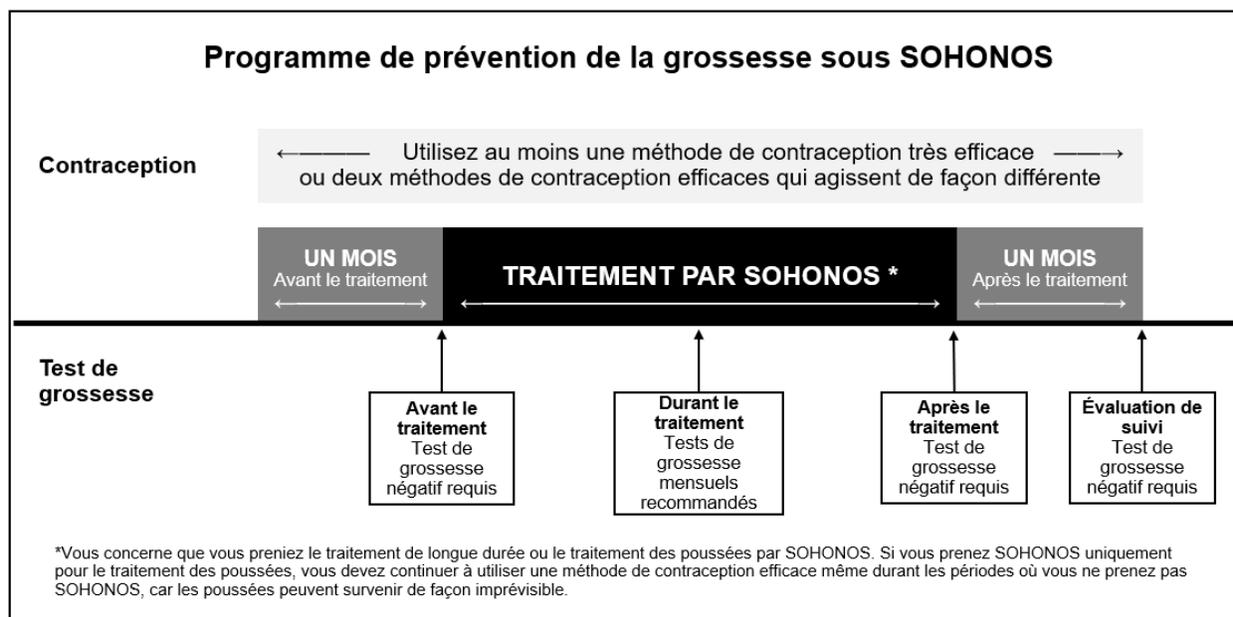
- Avant le début de votre traitement, vous devez passer un test de grossesse. Le résultat de ce test doit indiquer que vous n'êtes pas enceinte lorsque vous commencez votre traitement par SOHONOS.
- Vous devez passer des tests de grossesse à intervalles réguliers, idéalement tous les mois durant votre traitement par SOHONOS. Votre médecin peut également vous demander de passer un test de grossesse un mois après avoir cessé de prendre SOHONOS, car des résidus du médicament pourraient subsister dans votre corps.

5. Si une grossesse survient durant le traitement par SOHONOS ou dans le mois suivant l'arrêt du traitement, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin.

- Si vous prenez encore SOHONOS, vous devez arrêter le traitement et avertir immédiatement votre médecin.
- Vous devez discuter avec votre médecin :

- de votre souhait de poursuivre votre grossesse
- du risque important de malformations congénitales graves.
- Vous ou votre médecin devez signaler une grossesse en téléphonant au 1-855-215-2288. Si vous êtes d'accord, votre médecin peut également vous inscrire dans le registre SOHONOS en téléphonant au même numéro (1-855-215-2288). De la documentation informative est disponible sur www.ipsen.com/canadaen/SOEDUMAT.

Si votre consultation précédant le traitement ne comprenait pas de conversation approfondie sur le programme de prévention de la grossesse sous SOHONOS, veuillez communiquer avec votre médecin.



Pourquoi utilise-t-on SOHONOS?

- SOHONOS est utilisé pour réduire la formation d'ossification hétérotopique. Cette maladie se caractérise par le développement d'une structure osseuse anormale dans des tissus mous à l'extérieur du squelette. Il est utilisé chez les adultes et les enfants (filles de 8 ans et plus, garçons de 10 ans et plus) ayant un trouble génétique appelé fibrodysplasie (myosite) ossifiante progressive, aussi appelé FOP.

Comment SOHONOS agit-il?

SOHONOS contient du palovarotène, un agent qui appartient à un groupe de médicaments appelés rétinoïdes. Il agit en prévenant la formation d'os dans les muscles, les tendons ou les tissus mous.

Quels sont les ingrédients de SOHONOS?

Ingrédient médicinal : palovarotène

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, encre d'imprimerie de qualité pharmaceutique, povidone, laurylsulfate sodique et dioxyde de titane.

SOHONOS se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : de 1 mg, de 1,5 mg, de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg

N'utilisez pas SOHONOS dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte ou vous allaitez. Les médecins et patients peuvent signaler une grossesse en téléphonant au 1-855-215-2288.
- s'il y a un risque de grossesse. Vous devez suivre les précautions indiquées sous le titre « **Programme de prévention de la grossesse sous SOHONOS** ».
- vous êtes allergique au palovarotène ou à tout autre ingrédient de SOHONOS.
- vous êtes allergique à d'autres rétinoïdes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SOHONOS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte, vous soupçonnez être enceinte ou vous prévoyez avoir un enfant,
- si vous allaitez,
- si vous avez des troubles hépatiques ou rénaux,
- si votre médecin vous a informé que présentez une intolérance à certains sucres. En effet, SOHONOS contient du lactose.

Autres mises en garde :

SOHONOS peut causer :

- **Sensibilité à la lumière du soleil et aux rayons ultraviolets et effets sur la peau** (p. ex. sécheresse de la peau, perte de cheveux, démangeaisons, éruptions cutanées). Pour réduire ces effets secondaires, votre professionnel de la santé peut recommander l'utilisation des produits suivants :
 - Lotions hydratantes, écran solaire avec un SPF à large spectre de 15 ou plus, baume à lèvres ou autres traitements utiles
 - Vêtements de protection et lunettes de soleil pour réduire l'exposition au soleil
- **Sécheresse des yeux.** Votre professionnel de la santé peut recommander l'utilisation de larmes artificielles (gouttes lubrifiantes pour les yeux).

Bilans de santé et tests

Vous devez avoir des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé durant votre traitement par SOHONOS afin de :

- Vérifier les problèmes de croissance osseuse (chez les enfants en croissance), tous les 3 mois (ou selon la fréquence décidée par votre professionnel de la santé).
- Vérifier les signes et symptômes de troubles de santé mentale : dépression, anxiété, altérations de l'humeur, pensées et comportements suicidaires.

- Faire passer des tests de grossesse mensuels chez les patientes aptes à procréer.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

SOHONOS peut nuire à votre capacité à voir dans l'obscurité. Avant de conduire ou d'exécuter des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez au traitement par SOHONOS.

Fertilité

On ne connaît pas l'impact de SOHONOS sur votre capacité à procréer. En cas d'inquiétude à ce sujet, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec SOHONOS :

- Médicaments utilisés pour traiter les affections de la peau, appelés rétinoïdes, tels que : acitrétine, alitrétinoïne, isotrétinoïne, trétinoïne, adapalène et tazarotène;
- Médicaments ou suppléments vitaminiques contenant de la vitamine A. Une forte dose de vitamine A peut entraîner les mêmes effets secondaires que SOHONOS. Le fait de prendre ces deux substances ensemble pourrait augmenter le risque d'effets secondaires;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, ou antifongiques, comme l'itraconazole et le kétoconazole;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, ou antibiotiques, comme la clarithromycine, la rifampicine, la rifabutine et les tétracyclines.
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les crises convulsives, comme la phénytoïne et la carbamazépine;
- Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter la dépression ou un état associé à la dépression comme l'anxiété.

Comment SOHONOS s'administre-t-il?

- Prenez SOHONOS exactement tel que vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Les capsules doivent être avalées entières, avec de la nourriture (après un repas), de préférence à la même heure chaque jour.
- Évitez de prendre des produits contenant du pamplemousse pendant toute la durée de votre traitement. Cela pourrait augmenter la quantité de SOHONOS dans votre sang.
- Si vous ne pouvez pas avaler les capsules :
 - Ouvrez les capsules et saupoudrez-en le contenu sur une petite cuillère d'aliment sucré (compote de pommes, yaourt ou flan).
 - Avalez le mélange. Si le contenu n'est pas avalé immédiatement, celui-ci peut être conservé jusqu'à une heure à la température ambiante, à condition qu'il ne soit pas exposé à la lumière directe du soleil.

Instructions relatives à la prise de SOHONOS :

- Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de le devenir, évitez tout contact avec SOHONOS.
- Pour les aidants vidant le contenu de la capsule sur des aliments sucrés :
 - Portez des gants jetables pour éviter toute exposition involontaire.
 - Utilisez du papier à usage unique et un récipient (p. ex. un sac refermable) pour collecter les déchets.

Dose habituelle

- Votre médecin choisira la dose de SOHONOS que vous devez prendre tous les jours. Cette dose dépend de votre âge, de votre poids et de vos symptômes. **Ne modifiez PAS votre dose de SOHONOS sans en avoir parlé auparavant avec votre médecin.**
- Si vous ressentez des effets secondaires durant le traitement, prévenez votre médecin. Il faudra peut-être ajuster votre dose, arrêter provisoirement ou définitivement votre traitement par SOHONOS.
- Le schéma posologique recommandé de SOHONOS est une combinaison de :
 - Traitement de longue durée : traitement quotidien et
 - Traitement des poussées : traitement à dose plus élevée pris au moment de la poussée.

Vous ne devez PAS suivre en même temps le traitement de longue durée et le traitement des poussées. Votre médecin décidera quel traitement vous devez suivre.

- **Contactez votre médecin immédiatement si :**
 - **Vous remarquez tout symptôme de poussée.** Votre médecin vous expliquera les signes et symptômes à surveiller. Les symptômes courants comprennent notamment les suivants : douleur localisée, enflure/inflammation des tissus mous (muscles et tendons), rougeur, sensation de chaleur, baisse de l'amplitude du mouvement articulaire et raideurs.
 - **Vous subissez une lésion des tissus mous.** Elles peuvent survenir après une intervention chirurgicale, une vaccination, une procédure dentaire, une fatigue musculaire, des chocs/contusions/chutes ou des maladies virales de type grippal. Le cas échéant, votre médecin pourra démarrer votre traitement pour empêcher ces poussées.
 - **Vos symptômes de poussée persistent.** Votre médecin pourra prolonger le traitement des poussées jusqu'à ce qu'elles disparaissent.
 - **Vous avez une autre poussée à tout moment pendant le traitement.** Elle peut se déclencher à un nouvel emplacement ou être une aggravation de la poussée initiale. Votre médecin pourra envisager la reprise du traitement des poussées de 12 semaines.
 - **Vos poussées ont disparu.** Votre médecin déterminera si vous pouvez reprendre le traitement de longue durée.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de SOHONOS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.
- Si vous oubliez une dose pendant plus de 6 heures, ne la prenez pas. Poursuivez votre traitement avec la prochaine dose prévue, à l'heure habituelle.
- Ne prenez PAS deux doses en même temps ou le même jour pour compenser une dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SOHONOS?

Lorsque vous prenez SOHONOS, les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne sont pas tous ceux que vous pourriez avoir. Si vous présentez des effets secondaires non répertoriés ici, prévenez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- sécheresse de la peau
- perte de cheveux
- démangeaisons
- peau qui pèle
- éruption cutanée
- urticaire
- eczéma
- excroissance de peau
- saignement de nez
- maux de tête
- lèvres sèches et qui pèlent
- sécheresse buccale
- inflammation des lèvres (chéilite)
- nausées
- diarrhée ;
- reflux acides
- infection de l'ongle
- douleurs articulaires
- douleurs au dos
- sécheresse oculaire
- sensibilité à la lumière du soleil.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Troubles de santé mentale comme la dépression ou la psychose (un trouble mental grave) <ul style="list-style-type: none"> • Changements d'humeur, comme une dépression, sentiment de tristesse ou crises de larmes • Perte d'intérêt pour vos activités habituelles • Changements dans les habitudes de sommeil • Irritabilité ou agressivité inhabituelle (par exemple, crises de colère, pensées de violence) • Perte d'appétit, fatigue inhabituelle • Difficultés à se concentrer • Retrait de la vie familiale et sociale • Pensées suicidaires 		X	
Modifications des os ou de la croissance osseuse comme la fermeture précoce des cartilages de conjugaison chez les enfants en période de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • ralentissement ou arrêt de la croissance pouvant affecter la taille • différences de longueur des jambes pouvant affecter la marche 		X	
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie ou faiblesse, pâleur, essoufflement)		X	
Cellulite (affection de la peau) : douleur, sensibilité, gonflement, rougeur de la peau		X	
Conjonctivite (infection de l'œil) : démangeaisons, yeux rouges avec écoulement, gonflement		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Conservez la plaquette alvéolée dans la boîte pour la protéger de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur SOHONOS :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.ipsen.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 20 janvier 2022