

## MONOGRAPHIE

 IRESSA<sup>®</sup>

comprimés de géfitinib

à 250 mg

Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

AstraZeneca Canada Inc.

1004 Middlegate Road  
Mississauga, Ontario  
Canada, L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

**Date de révision :**  
25 mai 2011

**N<sup>o</sup> de contrôle :** 145245

IRESSA<sup>®</sup> est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	31
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES.....	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	38



comprimés de géfitinib

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé à 250 mg de géfitinib	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

IRESSA (géfitinib) est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique et présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire).

#### **Personnes âgées ( $\geq 65$ ans) :**

Aucune différence au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

#### **Enfants et adolescents ( $\leq 16$ ans) :**

IRESSA n'est pas indiqué en pédiatrie, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez ces patients. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les patients qui sont hypersensibles au géfitinib ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

- IRESSA (géfitinib) doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans le traitement et la prise en charge des patients atteints de cancer.
- IRESSA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des tumeurs négatives pour les mutations de l'EGFR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire; ESSAIS CLINIQUES).
- IRESSA n'a pas été étudié dans des cas d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Troubles et cas particuliers).
- Des cas isolés d'insuffisance hépatique et d'hépatite fulminante, incluant des décès, ont été signalés à l'emploi d'IRESSA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatotoxicité).

### **Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines**

IRESSA ne devrait pas nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il est toutefois possible que des patients se sentent faibles de temps en temps. Le cas échéant, le patient ne devrait ni conduire ni utiliser de machines.

### **Effets cardiaques**

Aucune étude approfondie de l'intervalle QT/QTc n'a été menée afin d'exclure l'effet d'IRESSA sur l'allongement de l'intervalle QT. Les ECG réalisés régulièrement durant les essais cliniques n'ont pas mis en évidence de problèmes particuliers relatifs à un allongement de l'intervalle QT (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacodynamique).

### **Carcinogénicité**

Lors d'études précliniques, on a observé une élévation significative sur le plan statistique de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez des rats et des souris, et des hémangiosarcomes des ganglions mésentériques chez des rats. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue (voir TOXICOLOGIE – Carcinogénicité et mutagénicité).

### **Interactions médicamenteuses**

Les médicaments qui produisent une augmentation significative et soutenue du pH gastrique pourraient diminuer les concentrations plasmatiques d'IRESSA et, par conséquent, son efficacité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**CYP 3A4 :** IRESSA est principalement métabolisé par le CYP 3A4.

Les inducteurs du CYP 3A4 sont susceptibles de stimuler le métabolisme du géfitinib et d'en réduire les concentrations plasmatiques. L'efficacité du géfitinib pourrait donc être réduite par la co-administration d'un inducteur du CYP 3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il est possible que les inhibiteurs du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, macrolides, jus de pamplemousse) ralentissent le métabolisme du géfitinib et en augmentent les concentrations plasmatiques. Cette augmentation pourrait avoir une importance clinique et dicte la prudence, puisque les manifestations indésirables dépendent de la dose et de l'exposition (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**CYP 2D6 :** Des études *in vitro* ont montré que le géfitinib a le potentiel d'inhiber le CYP 2D6. Dans le cadre d'un essai clinique auprès de patients cancéreux, la co-administration de géfitinib et de métoprolol (substrat du CYP 2D6) a entraîné une augmentation de 35 % de l'exposition au métoprolol. Une telle augmentation peut s'avérer pertinente pour les substrats du CYP 2D6 ayant un index thérapeutique étroit. Lorsqu'on envisage d'administrer des substrats du CYP 2D6 en association avec le géfitinib, on doit envisager une modification de la dose du substrat du CYP 2D6, particulièrement pour les produits dont l'intervalle thérapeutique est étroit (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Effets gastro-intestinaux**

**Diarrhée, déshydratation et dysfonctionnement rénal :** L'administration d'IRESSA est très souvent associée aux symptômes suivants : diarrhée, nausées, vomissements, stomatite et anorexie. Il faut demander aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de diarrhée, de nausées, de vomissements ou d'anorexie graves ou persistants. Ces symptômes nécessitent une prise en charge appropriée selon les recommandations cliniquement indiquées, étant donné que toute déshydratation ultérieure, si elle n'est pas traitée, peut entraîner un dysfonctionnement rénal (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique).

**Perforation gastro-intestinale :** Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés chez des patients prenant IRESSA. La plupart du temps, les perforations sont associées à d'autres facteurs de risque connus comme l'âge avancé, la prise de médicaments concomitants tels que stéroïdes ou AINS, des antécédents sous-jacents d'ulcération gastro-intestinale, le tabagisme ou la présence de métastases intestinales aux points de perforation.

### **Troubles hématologiques**

Des hausses du rapport normalisé international (RNI) et/ou des saignements sont survenus chez certains patients sous warfarine. Le temps de Quick ou le RNI doit donc être vérifié régulièrement chez les patients sous warfarine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Deux essais de phase II sur l'administration concomitante d'IRESSA et de vinorelbine ont été interrompus en raison d'une incidence élevée de neutropénie de grade 3 ou 4 selon les critères

CTC. En association avec la vinorelbine, IRESSA a aggravé la neutropénie causée par la vinorelbine.

Des événements vasculaires cérébraux ont été rapportés dans le cadre des études cliniques sur IRESSA. Toutefois, aucun lien n'a été établi entre ces événements et le traitement par IRESSA.

### **Hémorragie**

Pendant toute la durée des essais cliniques portant sur IRESSA et le cancer du poumon, l'incidence d'hémoptysie/hémorragie pulmonaire signalée dans le volet IRESSA a constamment été plus élevée que celle signalée dans le volet de comparaison (p. ex. dans l'étude IPASS 3,5 % contre 3,1 %, IRESSA par rapport au carboplatine-paclitaxel). Incidence totalisée : IRESSA 5,3 % vs placebo 4,4 %; IRESSA 5,0 % vs docetaxel 3,5 %; IRESSA 3,7 % vs d'autres chimiothérapies 2,8 %; incidence totalisée globale : IRESSA 4,8 %. Cela peut s'expliquer en partie par la durée prolongée du traitement par IRESSA.

L'épistaxis et l'hématurie sont fréquemment associées au traitement par IRESSA (4,3 %).

### **Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques**

**Hépatotoxicité :** Des anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique (y compris des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALT], de l'aspartate aminotransférase [AST] et de la bilirubine), se présentant peu fréquemment sous forme d'hépatite, ont été observées. Des cas isolés d'insuffisance hépatique et d'hépatite fulminante, incluant des décès, ont été signalés à l'emploi d'IRESSA. Il est donc recommandé de procéder à des vérifications périodiques de la fonction hépatique. IRESSA doit être utilisé avec prudence en présence de modifications légères ou modérées de la fonction hépatique. Si les modifications sont importantes, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

### **Effets ophtalmologiques**

La conjonctivite, la blépharite et la sécheresse oculaire sont souvent observées chez les patients traités par IRESSA (6,7 %) et sont généralement d'intensité légère (grade CTC 1). L'érosion de la cornée, qui survient rarement (0,3 %), est réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils. L'innocuité du port de lentilles cornéennes pendant le traitement par IRESSA n'a pas fait l'objet d'études appropriées.

Il faut demander aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas d'apparition de n'importe quel symptôme oculaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Ces symptômes nécessitent une prise en charge appropriée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

### **Effets rénaux**

On a signalé des cas d'insuffisance rénale secondaire à une déshydratation due à la diarrhée, à des nausées, à des vomissements et/ou à de l'anorexie, ou associée à des facteurs prérénaux

tels que des infections ou une prise concomitante de médicaments, y compris la chimiothérapie. Dans des cas plus graves ou persistants de diarrhée, ou des cas menant à la déshydratation, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque connus (p. ex. néphropathie, vomissements concomitants, prise simultanée de médicaments qui nuit à la capacité du patient à tolérer une déshydratation, tels les AINS et les diurétiques), on doit interrompre le traitement par IRESSA et prendre les mesures appropriées pour réhydrater le patient de façon intensive.

De plus, l'urée, la créatinine et les électrolytes doivent être surveillés chez les patients présentant un risque élevé de déshydratation.

### **Troubles respiratoires**

Une pneumopathie interstitielle, d'installation parfois brutale, a été observée chez des patients recevant IRESSA, à une incidence globale d'environ 1 % et s'est révélée mortelle dans environ le tiers des cas (voir EFFETS INDÉSIRABLES - Pneumopathie interstitielle).

Si un patient présente une aggravation de symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre, il faut en chercher la cause sans tarder et interrompre le traitement par IRESSA. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, IRESSA doit être abandonné et le patient doit recevoir un traitement approprié.

Dans une étude de pharmacovigilance menée au Japon (3350 patients), l'incidence rapportée d'événements de type pneumopathie interstitielle chez les patients sous IRESSA était de 5,8 % (voir EFFETS INDÉSIRABLES - Pneumopathie interstitielle). Dans une étude cas/témoins de pharmacoépidémiologie menée au Japon (voir EFFETS INDÉSIRABLES - Pneumopathie interstitielle) auprès de 3159 patients atteints d'un CPNPC ayant fait l'objet d'un suivi pendant 12 semaines pendant qu'ils recevaient IRESSA ou une chimiothérapie, l'incidence cumulative de pneumopathie interstitielle (non ajustée pour ce qui est des déséquilibres dans les caractéristiques des patients) au suivi de 12 semaines était de 4,0 % chez les patients sous IRESSA et de 2,1 % chez ceux qui recevaient une chimiothérapie. Le risque relatif ajusté exprimé en *odds ratio* (OR) de pneumopathie interstitielle était de 3,2 (IC à 95 % : 1,9 à 5,4) pour IRESSA par rapport à la chimiothérapie. L'étude a permis d'identifier les facteurs de risque suivants de pneumopathie interstitielle (peu importe que le patient reçoive IRESSA ou une chimiothérapie) : tabagisme, indice fonctionnel médiocre (indice fonctionnel  $\geq 2$ ), diminution de la couverture pulmonaire normale à la tomodensitométrie ( $\leq 50$  %), diagnostic récent de CPNPC ( $< 6$  mois), pneumopathie interstitielle préexistante, âge avancé ( $\geq 55$  ans) et cardiopathie concomitante. Le risque de mortalité chez les patients ayant contracté une pneumopathie interstitielle alors qu'ils recevaient l'un ou l'autre des traitements était supérieur en présence des facteurs de risque suivants : tabagisme, diminution de la couverture pulmonaire normale à la tomodensitométrie ( $\leq 50$  %), pneumopathie interstitielle préexistante, âge avancé ( $\geq 65$  ans) et zones étendues adhérentes à la plèvre ( $\geq 50$  %).

### **Effets cutanés**

Les éruptions cutanées sont très fréquentes lors de l'utilisation d'IRESSA (57,9 %), et généralement légères ou modérées (grade CTC 1 ou 2). Une nécrolyse épidermique toxique, le

syndrome de Stevens-Johnson et un érythème polymorphe se manifestent rarement (0,04 %); certains cas ont été d'issue fatale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique). Des cas de vascularite cutanée, de fissures cutanées (y compris de rhagades) ont été signalés. Le travail préclinique effectué sur des cobayes indique qu'IRESSA peut être un sensibilisant cutané potentiel (par contact). Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* montrent qu'IRESSA peut avoir un potentiel de phototoxicité.

### **Cas particuliers**

**Grossesse :** IRESSA n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée adéquate chez la femme enceinte. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes. Si IRESSA est prescrit à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte pendant son traitement par IRESSA, elle doit être informée des risques pour le fœtus et de la possibilité qu'elle perde son bébé. L'administration d'IRESSA à une femme enceinte risque de faire du tort au fœtus (voir Partie II : TOXICOLOGIE - Reproduction et tératologie).

**Allaitement :** On ignore si IRESSA passe dans le lait humain, toutefois, le passage du médicament dans le lait a été documenté dans les études précliniques (voir Partie II : TOXICOLOGIE – Reproduction et tératologie). Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et risquent de causer des effets indésirables sérieux aux nourrissons allaités, l'allaitement est déconseillé aux femmes traitées par IRESSA.

**Enfants et adolescents (≤ 16 ans) :** Dans le cadre d'un essai de phase I/II sur l'administration d'IRESSA et de radiothérapie à des enfants atteints depuis peu d'un gliome malin sus-tentorial partiellement réséqué ou d'un gliome du tronc cérébral, 4 cas (1 mortel) d'hémorragie du SNC ont été rapportés chez 45 patients recrutés. Une hémorragie du SNC a aussi été observée chez un enfant atteint d'un épépendymome et participant à un essai sur IRESSA en monothérapie. On n'a pas établi qu'il existait un risque accru d'hémorragie cérébrale chez les patients adultes atteints de CPNPC recevant IRESSA. IRESSA n'est pas indiqué en pédiatrie, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez ces patients.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Du nombre total de patients ayant participé aux essais INTEREST et ISEL, 37 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité d'IRESSA, par rapport à l'agent de comparaison, n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

**Insuffisance hépatique :** Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child Pugh) causée par une cirrhose ont présenté des concentrations plasmatiques accrues de géfitinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On a observé que l'exposition au géfitinib s'était accrue de 3,1 fois en moyenne chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave dans une étude de phase I portant sur l'insuffisance hépatique. Aucun de ces patients n'était atteint de cancer, tous présentaient une cirrhose et certains une hépatite. Cet accroissement de l'exposition pourrait avoir une portée clinique puisque les effets indésirables sont reliés à la dose et à l'exposition au géfitinib.

Dans le cadre de l'essai pivot IPASS, les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieurs à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans métastases hépatiques démontrables, ou supérieurs à 5 fois la LSN en présence de métastases hépatiques, ont été exclus en raison du risque de complications hépatiques liées à l'association carboplatine-paclitaxel. Par conséquent, on n'a pas recueilli de données tirées de l'étude IPASS pour cette population de patients.

**Métaboliseurs lents du CYP 2D6 :** Lors d'un essai clinique mené chez des volontaires en bonne santé, les métaboliseurs lents du CYP 2D6 ont atteint une exposition moyenne deux fois plus élevée au géfitinib que les métaboliseurs rapides. Les expositions moyennes plus importantes qui ont été observées chez les personnes sans CYP 2D6 actif pourraient avoir une importance clinique étant donné que les effets indésirables sont liés à la dose et à l'exposition.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

**Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR :** Le statut mutationnel de l'EGFR doit être connu avant de commencer le traitement par IRESSA, car seuls les patients présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR devraient être traités par IRESSA (voir INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE; ESSAIS CLINIQUES). Lorsqu'on évalue le statut mutationnel de l'EGFR chez un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour réduire au minimum la possibilité de faux négatifs ou de faux positifs.

Certaines caractéristiques cliniques (patients n'ayant jamais fumé, patients présentant une histologie d'adénocarcinome ou le fait d'être de sexe féminin) se sont avérées des facteurs prédictifs indépendants du statut mutationnel positif de l'EGFR, tant chez les patients non asiatiques que chez les patients asiatiques. Les patients asiatiques présentent également une incidence plus élevée de tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR (taux approximatif de 40 % de tumeurs positives) que les patients non asiatiques (taux approximatif de 10 % de tumeurs positives). Ces caractéristiques cliniques ne devraient pas être utilisées pour guider le choix du traitement; toutefois, elles peuvent s'avérer utiles pour la recherche des mutations. Un patient doit avoir un statut mutationnel positif de l'EGFR avant de commencer le traitement par IRESSA.

**Analyses hématologiques et biochimiques :** La détermination des électrolytes, de l'azote uréique sanguin et de la créatinine, ainsi que les épreuves de fonction hépatique (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, bilirubine) doivent être effectuées au début du traitement par IRESSA et à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement.

Chez les patients prenant de la warfarine, on doit surveiller à intervalles réguliers les modifications du temps de Quick ou du RNI (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Autre**

IRESSA contient du lactose; on doit en tenir compte lorsqu'on évalue le rapport bienfaits-risques de l'utilisation d'IRESSA chez les patients atteints de troubles héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables liés au médicament, qui ont été jugés comme étant associés au traitement par IRESSA, sont indiqués au tableau 1. Les effets indésirables survenus le plus fréquemment à la dose quotidienne recommandée de 250 mg chez plus de 20 % des patients sont les réactions cutanées (incluant les éruptions cutanées, l'acné, la sécheresse de la peau et le prurit) et la diarrhée, parfois associée à une déshydratation qui était généralement d'intensité légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2), mais plus rarement, de grande intensité (grade CTC 3 ou 4) (tableau 1). Approximativement 10 % des patients ont manifesté une réaction indésirable grave (grade CTC 3 ou 4). Environ 3 % des patients ont cessé leur traitement à cause d'une réaction indésirable. Les réactions indésirables sont habituellement apparues durant le premier mois de traitement et étaient généralement légères, non cumulatives et réversibles.

Les effets indésirables présentés au tableau 1 ont été classés, dans les cas où cela était possible, par catégories de fréquence sur la base de l'incidence d'effets indésirables comparables rapportés dans la base de données regroupant les études cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2462 patients traités par IRESSA) (voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES). La fréquence des rapports dans les groupes de traitement comparateur ainsi que l'opinion de l'investigateur relativement au lien entre les effets indésirables et le médicament à l'étude n'ont pas été prises en considération. La fréquence des effets indésirables liés aux anomalies biologiques est basée sur une modification de 2 grades CTC ou plus des paramètres de laboratoire pertinents par rapport aux valeurs initiales.

**Tableau 1 Effets indésirables du médicament par système/organe et fréquence (données regroupées sur l'innocuité provenant des essais cliniques de phase III suivants : ISEL, INTEREST et IPASS)**

<b>Très fréquents (≥ 10 %)</b>	
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrhée (34,9 %), généralement d'intensité légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2) et, plus rarement, de grande intensité (grade CTC 3 ou 4)</li><li>• Nausées (17,8 %), généralement d'intensité légère (grade CTC 1)</li><li>• Vomissements (13,8 %), généralement d'intensité légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2)</li><li>• Stomatite (11,0 %), essentiellement d'intensité légère (grade CTC 1)</li></ul>

<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	•	Élévation du taux d'ALT (11,4 %), généralement légère ou modérée
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels :</i>	•	Anorexie (19,7 %), d'intensité légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2)
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	•	Réactions cutanées (57,9 %), généralement une éruption pustuleuse légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2), parfois prurit avec sécheresse cutanée, y compris fissures cutanées, sur une base érythémateuse
<i>Troubles généraux/liés à la voie d'administration :</i>	•	Asthénie (17,7 %), essentiellement d'intensité légère (grade CTC 1)

---

#### **Fréquents (≥ 1 à < 10 %)**

---

<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	•	Déshydratation (1,8 %), consécutive à une diarrhée, à des nausées, à des vomissements ou à une anorexie
	•	Sécheresse buccale* (2,0 %), essentiellement d'intensité légère (grade CTC 1)
<i>Troubles vasculaires :</i>	•	Hémorragie (4,3 %), notamment épistaxis et hématurie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	•	Élévation du taux d'AST (7,9 %), généralement légère ou modérée
	•	Élévation du taux de bilirubine totale (2,7 %), généralement légère ou modérée
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	•	Élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique (1,5 %), révélée par analyse de laboratoire
	•	Protéinurie (7,7 %)
	•	Cystite (1,1 %)
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	•	Troubles unguéaux (7,9 %)
	•	Alopécie (4,7 %)
<i>Troubles généraux/liés à la voie d'administration :</i>	•	Pyrexie (8,7 %)

- Troubles oculaires :*
- Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire\* (6,7 %), généralement d'intensité légère (grade CTC 1)
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*
- Pneumopathie interstitielle (1,3 %), souvent de grande intensité (grade CTC 3 ou 4). Des décès ont été rapportés.

---

**Peu fréquents (≥ 0,1 à < 1 %)**

---

- Troubles gastro-intestinaux :*
- Pancréatite (0,1 %)
  - Perforation gastro-intestinale (0,2 %)
- Troubles hépatobiliaires*
- Hépatite\*\*\* (0,2 %)
- Troubles oculaires :*
- Érosion de la cornée (0,3 %), réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :*
- Réactions allergiques\*\* (0,9 %), y compris œdème de Quincke et urticaire

---

**Rares (≥ 0,01 à < 0,1 %)**

---

- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :*
- Affections bulleuses, y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe (0,04 %)
  - Vascularite cutanée\*\*\*\*
- Troubles rénaux et urinaires :*
- Cystite hémorragique\*\*\*\*

---

\* Cet événement peut survenir en association avec d'autres réactions de sécheresse (surtout cutanées) observées lors du traitement par IRESSA.

\*\* L'incidence globale des effets indésirables de type allergique rapportés dans le cadre de l'analyse combinée des études de phase III ISEL, INTEREST et IPASS était de 1,5 % (36 patients). Quatorze des 36 patients ont été exclus du calcul de la fréquence rapportée parce que les rapports de cas contenaient la preuve d'une étiologie non allergique ou d'une réaction allergique causée par un autre médicament.

\*\*\* Inclut des rapports isolés d'insuffisance hépatique qui, dans certains cas, ont entraîné des décès.

\*\*\*\* Il a été impossible d'attribuer une fréquence à la survenue de vascularite cutanée et de cystite hémorragique à partir des études de phase III, étant donné qu'aucune réaction de ce type n'a été rapportée dans les études où de tels cas auraient pu être décelés. Par conséquent, la fréquence est estimée en fonction des lignes directrices de la European Commission Guidance (septembre 2009), selon lesquelles il y aurait eu 3 rapports de cas des études portant sur la monothérapie.

## **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

### **ÉTUDE IPASS (D791A00007)**

Dans le cadre de l'étude IPASS, les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients traités par IRESSA (géfítinib) étaient la diarrhée et les réactions cutanées (incluant éruptions cutanées ou acné, sécheresse de la peau et prurit). Dans l'ensemble, chez les patients ayant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR qui sont traités par IRESSA, le profil des effets indésirables les plus fréquents était similaire à celui signalé dans la population globale et conforme au profil d'innocuité connu d'IRESSA.

IRESSA présentait un profil de tolérabilité plus favorable que la chimiothérapie d'association carboplatine-paclitaxel, comme l'ont montré un moins grand nombre d'effets indésirables de grade CTC 3, 4 ou 5 (31,6 % contre 62,5 %), un moins grand nombre de modifications de la dose en raison d'une toxicité (16,1 % contre 35,2 % [carboplatine]/37,5 % [paclitaxel]) et un moins grand nombre d'effets indésirables ayant dicté l'abandon du traitement réparti aléatoirement (6,9 % contre 13,6 %). De plus, on a signalé moins d'effets indésirables liés au traitement (88,6 % contre 96,6 %) avec IRESSA comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel.

Au tableau 2, on présente un résumé des effets indésirables le plus souvent signalés au cours du traitement par IRESSA et par l'association carboplatine-paclitaxel dans le cadre de l'essai IPASS, sans égard à la causalité.

**Tableau 2 Effets indésirables le plus souvent signalés (qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients de l'un ou l'autre groupe de traitement) ou effets indésirables présentant une différence d'incidence > 5 % entre les groupes de traitement (IPASS; population évaluable pour l'innocuité)**

Classe de système ou d'organe et traduction du terme préféré	Nombre (%) de patients <sup>a</sup>	
	IRESSA 250 mg (n = 607) Dans l'ensemble <sup>b</sup>	Carboplatine- paclitaxel (n = 589) Dans l'ensemble <sup>b</sup>
<b>Affections sanguines ou lymphatiques<sup>c</sup></b>		
Anémie	43 (7,1)	150 (25,5)
Neutropénie	15 (2,5)	223 (37,9)
Leucopénie	13 (2,1)	146 (24,8)
Thrombocytopénie	8 (1,3)	71 (12,1)
<b>Troubles digestifs</b>		
Diarrhée	283 (46,6)	128 (21,7)
Nausée	101 (16,6)	261 (44,3)
Stomatite	81 (13,3)	42 (7,1)
Vomissements	78 (12,9)	196 (33,3)
Constipation	73 (12,0)	173 (29,4)
<b>Troubles généraux/liés à la voie d'administration</b>		
Fatigue	87 (14,3)	219 (37,2)
Pyrexie	54 (8,9)	61 (10,4)

**Tableau 2 Effets indésirables le plus souvent signalés (qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients de l'un ou l'autre groupe de traitement) ou effets indésirables présentant une différence d'incidence > 5 % entre les groupes de traitement (IPASS; population évaluable pour l'innocuité)**

Classe de système ou d'organe et traduction du terme préféré	Nombre (%) de patients <sup>a</sup>	
	IRESSA 250 mg (n = 607) Dans l'ensemble <sup>b</sup>	Carboplatine- paclitaxel (n = 589) Dans l'ensemble <sup>b</sup>
<b>Infections et infestations</b>		
Paronychie	82 (13,5)	0 0
<b>Investigations</b>		
Élévation des taux d'ALT	64 (10,5)	31 (5,3)
Élévation des taux d'AST	53 (8,7)	19 (3,2)
Diminution de la numération leucocytaire	5 (0,8)	52 (8,8)
Baisse de la numération des neutrophiles	0 0	40 (6,8)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Anorexie	117 (19,3)	235 (39,9)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Myalgie	47 (7,7)	186 (31,6)
Arthralgie	39 (6,4)	113 (19,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie sensitive périphérique	23 (3,8)	141 (23,9)
Hypoesthésie	21 (3,5)	154 (26,1)
Neuropathie périphérique	9 (1,5)	97 (16,5)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	88 (14,5)	108 (18,3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	57 (9,4)	62 (10,5)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption	313 (51,6)	120 (20,4)
Peau sèche	145 (23,9)	17 (2,9)
Prurit	107 (17,6)	71 (12,1)
Alopécie	67 (11,0)	344 (58,4)
Acné	66 (10,9)	4 (0,7)
Dermatite acnéiforme	35 (5,8)	2 (0,3)

<sup>a</sup> Pourcentages découlant du total des patients dans chaque groupe de traitement présenté selon les incidences par ordre décroissant dans le groupe sous IRESSA, pour la classe de système ou d'organe. Les patients sont comptés une fois par terme préféré.

<sup>b</sup> «Dans l'ensemble» signifie tous les effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement de première intention ou dans les 28 jours après l'interruption du traitement.

<sup>c</sup> Les résultats des épreuves de laboratoire significatifs sur le plan clinique étaient signalés seulement en tant qu'effets indésirables s'ils répondaient à un critère d'effet indésirable grave : l'anomalie entraînait alors l'interruption du traitement à l'étude ou le chercheur insistait pour indiquer que l'anomalie soit signalée à titre d'effet indésirable. Par conséquent, les cas où les résultats des épreuves de laboratoire montrent un plus grand écart par rapport aux valeurs initiales, équivalant à un grade CTC 3 ou 4, doivent être soumis à l'évaluation principale de toxicité hématologique et fonctionnelle hépatique.

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; N : Nombre de patients

Des analyses statistiques officielles ont été effectuées pour dix événements précisés d'avance qui pourraient être liés au traitement par IRESSA ou à celui par l'association carboplatine-paclitaxel. Ces événements incluaient tous les effets indésirables de tous grades CTC confondus et les valeurs d'analyse de laboratoire de grade CTC  $\geq 3$  (aggravations par rapport aux valeurs initiales seulement) qui sont survenus au cours de la période de traitement réparti aléatoirement (tableau 3). On a signalé des cas d'éruptions cutanées/acné, de diarrhée et de taux de transaminases hépatiques de grade CTC  $\geq 3$  à une incidence significativement plus élevée sur le plan statistique dans le volet IRESSA. Les événements de neurotoxicité et de toxicité hématologique de grade CTC  $\geq 3$  (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie de grade CTC  $\geq 3$ ) ont été signalés à une incidence significativement plus élevée sur le plan statistique dans le volet carboplatine-paclitaxel. Bien qu'on ait inclus les nausées et les vomissements dans le groupe de cinq événements considérés comme probablement associés au traitement par le géfitinib, l'incidence de ces deux événements a été significativement plus élevée sur le plan statistique dans le volet carboplatine-paclitaxel malgré le recours à une prémédication.

**Tableau 3 Analyse des événements spécifiques liés à l'innocuité (IPASS; population évaluable pour l'innocuité)**

Événement <sup>a</sup>	IRESSA à 250 mg (N = 607)		Carboplatine-paclitaxel (N = 589)		Valeur p ajustée <sup>b</sup>
	n	(%)	n	(%)	
<b>Événements possiblement associés au géfitinib</b>					
Éruptions cutanées/acné	398	(65,6)	132	(22,4)	< 0,0001
Diarrhée	274	(45,1)	128	(21,7)	< 0,0001
Nausées	74	(12,2)	260	(44,1)	< 0,0001
Vomissements	59	(9,7)	193	(32,8)	< 0,0001
Transaminases hépatiques élevées (CTC $\geq 3$ ) <sup>c</sup>	57	(9,4)	6	(1,0)	< 0,0001
<b>Événements possiblement associés à l'association carboplatine-paclitaxel</b>					
Neurotoxicité	30	(4,9)	411	(69,8)	< 0,0001
Neutropénie (CTC $\geq 3$ ) <sup>c</sup>	4	(0,7)	385	(65,4)	< 0,0001
Leucopénie (CTC $\geq 3$ ) <sup>c</sup>	1	(0,2)	202	(34,3)	< 0,0001
Anémie (CTC $\geq 3$ ) <sup>c</sup>	11	(1,8)	56	(9,5)	< 0,0001
Thrombocytopénie (CTC $\geq 3$ ) <sup>c</sup>	5	(0,8)	29	(4,9)	0,0001

<sup>a</sup> Les données sont dérivées des effets indésirables qui sont survenus au cours du traitement et de la période de suivi de 28 jours et des résultats d'analyses de laboratoire signalés au cours du traitement. Les pourcentages sont calculés à partir du nombre total de patients de chaque groupe de traitement, présentés selon les incidences par ordre décroissant dans le groupe sous IRESSA pour les événements possiblement associés à IRESSA, et selon les incidences par ordre décroissant dans le groupe sous carboplatine-paclitaxel pour les événements possiblement associés à l'association carboplatine-paclitaxel.

<sup>b</sup> Valeur calculée utilisant la méthode de Westfall et Young 1993.

° Identifiée à partir des données d'analyses de laboratoire, étant donné que les résultats anormaux obtenus lors des analyses de laboratoire n'étaient pas signalés systématiquement en tant qu'effets indésirables.  
CTC : Common Terminology Criteria (anciennement Common Toxicity Criteria) (critères CTC);  
N : Nombre de patients

### **Pneumopathie interstitielle**

Dans le cadre de l'essai clinique de phase III IPASS mené en mode ouvert (voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES) dans le but de comparer IRESSA à la chimiothérapie associant le carboplatine et le paclitaxel comme traitement de première intention chez des patients choisis, atteints d'un CPNPC avancé en Asie, la fréquence des événements de type pneumopathie interstitielle a été de 2,6 % dans le groupe sous IRESSA par rapport à 1,4 % dans le groupe recevant l'association carboplatine-paclitaxel.

Au cours de l'essai INTEREST, l'incidence des événements de type pneumopathie interstitielle était similaire pour les deux traitements (10 patients du groupe sous IRESSA [1,4 %] par rapport à 8 patients du groupe sous docetaxel [1,1 %]).

Dans l'essai ISEL, la fréquence des événements de type pneumopathie interstitielle était semblable à celle observée dans l'ensemble de la population, soit d'environ 1 % dans les deux groupes de traitement. La plupart des événements de type pneumopathie interstitielle ont été signalés chez des patients d'origine orientale. En outre, la fréquence de la pneumopathie interstitielle était semblable chez les patients d'origine orientale prenant IRESSA et chez ceux prenant un placebo, soit d'environ 3 % et 4 %, respectivement. Un événement de type pneumopathie interstitielle a entraîné le décès d'un patient prenant le placebo.

Dans une étude de pharmacovigilance menée au Japon (3350 patients), le taux rapporté d'événements de type pneumopathie interstitielle chez les patients sous IRESSA était de 5,8 %.

Dans une étude cas/témoins de pharmacoépidémiologie menée au Japon (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles respiratoires) auprès de patients atteints d'un CPNPC, l'incidence cumulative brute de pneumopathie interstitielle (non ajustée pour ce qui est des déséquilibres dans les caractéristiques des patients) au suivi de 12 semaines était de 4,0 % chez les patients sous IRESSA et de 2,1 % chez ceux qui recevaient une chimiothérapie. Le risque relatif ajusté exprimé en *odds ratio* (OR) de pneumopathie interstitielle était de 3,2 (IC à 95 % : 1,9 à 5,4) pour IRESSA par rapport à la chimiothérapie. Un risque accru de pneumopathie interstitielle avec IRESSA par rapport à la chimiothérapie a surtout été observé pendant les 4 premières semaines de traitement (OR ajusté : 3,8; IC à 95 % : 1,9 à 7,7). Par la suite, ce risque avait diminué (OR ajusté : 2,5; IC à 95 % : 1,1 à 5,8).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants, qui ont été rapportés après la commercialisation du produit, constituent des signaux quant à l'innocuité : pneumopathie interstitielle, pancréatite, réactions allergiques (y compris œdème de Quincke et urticaire), hépatite et pyrexie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le géfitinib n'a pas produit d'induction enzymatique lors des études chez l'animal. Des études portant sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que le géfitinib n'était pas un puissant inhibiteur des activités enzymatiques du cytochrome P450 humain *in vitro*. À la concentration maximale étudiée, il a inhibé à 50 % environ le CYP 2D6. Dans le cadre d'un essai clinique auprès de patients cancéreux, la co-administration de géfitinib et de métoprolol (substrat du CYP 2D6) a occasionné une faible (35 %) augmentation de l'exposition au métoprolol, qui n'était pas considérée comme cliniquement pertinente. Toutefois, une telle augmentation peut avoir une pertinence clinique pour les substrats du CYP 2D6 ayant un index thérapeutique étroit; c'est pourquoi, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ces substrats en concomitance avec le géfitinib.

Des études *in vitro* ont montré que le géfitinib est principalement métabolisé par le CYP 3A4. Comparativement à l'administration de géfitinib seulement, la co-administration de rifampicine (puissant inducteur du CYP 3A4) a réduit de 83 % l'ASC moyenne du géfitinib chez des sujets sains. Les inducteurs du CYP 3A4 sont susceptibles de stimuler le métabolisme du géfitinib et d'en réduire les concentrations plasmatiques. L'efficacité du géfitinib pourrait donc être réduite par la co-administration d'un inducteur du CYP 3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis).

La co-administration d'itraconazole (puissant inhibiteur du CYP 3A4) a augmenté de 80 % l'ASC moyenne du géfitinib chez des sujets sains. Il est possible que les inhibiteurs du CYP 3A4 (p. ex. les antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole, les macrolides comme l'érythromycine et la clarithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou le jus de pamplemousse) ralentissent le métabolisme du géfitinib et en augmentent les concentrations plasmatiques. Cette augmentation pourrait avoir une importance clinique, puisque les manifestations indésirables dépendent de la dose et de l'exposition. La prudence est donc de mise quand on administre un inhibiteur du CYP 3A4 avec IRESSA.

La co-administration de ranitidine (pH gastrique supérieur à 5) a réduit de 47 % l'ASC moyenne du géfitinib chez des sujets sains. Les médicaments qui produisent une augmentation significative et soutenue du pH gastrique (les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> comme la ranitidine et la cimétidine, les inhibiteurs de la pompe à protons) pourraient diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et, par conséquent, son efficacité (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Métabolisme).

Des hausses du rapport normalisé international (RNI) et/ou des saignements sont survenus chez certains patients prenant de la warfarine durant un traitement par IRESSA. Le temps de Quick ou le RNI doit donc être vérifié régulièrement chez les patients sous warfarine.

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Nom propre</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Métoprolol	↑ exposition au métoprolol de 35 %	Observation faite chez des patients cancéreux
Rifampicine	↓ ASC moyenne du géfitinib de 83 %	Observation faite chez des volontaires en bonne santé
Itraconazole	↑ ASC moyenne du géfitinib de 80 %	Observation faite chez des volontaires en bonne santé
Ranitidine	↓ ASC moyenne du géfitinib de 47 %	Observation faite chez des volontaires en bonne santé prenant des doses suprathérapeutiques

### **Interactions médicament-aliment**

Il est possible que le jus de pamplemousse et d'autres inhibiteurs du CYP 3A4 réduisent le métabolisme du géfitinib et en augmentent les concentrations plasmatiques.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Le millepertuis et les autres inducteurs du CYP 3A4 peuvent potentiellement réduire l'efficacité du géfitinib.

### **Effets du médicament sur les tests de laboratoire**

On n'a pas établi d'interactions avec des tests de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose quotidienne recommandée d'IRESSA (géfitinib) est de un comprimé à 250 mg avec ou sans aliments. Des doses supérieures n'améliorent pas la réponse et augmentent la toxicité.

### **Ajustement posologique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'âge, le poids, le sexe, le groupe ethnique ou la fonction rénale. Toutefois, les données sont limitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq$  20 mL/min (voir MODE D'ACTION ET

PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Troubles et cas particuliers) et il est conseillé de faire preuve de prudence chez ces patients.

Chez les patients incapables de tolérer le traitement après une interruption en raison de la présence d'une toxicité, on doit cesser l'administration d'IRESSA et envisager une autre option thérapeutique.

**Patients qui tolèrent mal une diarrhée :** Il est possible de prendre en charge efficacement les patients qui tolèrent mal une diarrhée (accompagnée parfois de déshydratation) ou des réactions indésirables de nature cutanée en interrompant brièvement (14 jours au maximum) le traitement, puis en le reprenant à la dose quotidienne de 250 mg une fois le problème résolu.

**Symptômes oculaires :** L'apparition de symptômes oculaires nécessite une évaluation et une prise en charge, y compris l'interruption du traitement par IRESSA. La reprise du traitement à raison de 250 mg/jour doit être envisagée une fois les symptômes et changements oculaires disparus.

**Symptômes respiratoires :** Si des symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre s'aggravent ou apparaissent soudainement, il faut en chercher la cause sans tarder et interrompre le traitement par IRESSA. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, IRESSA doit être abandonné et le patient doit recevoir un traitement approprié (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Troubles respiratoires et EFFETS INDÉSIRABLES).

**Insuffisance hépatique :** Dans le cadre d'une étude de phase I sur l'insuffisance hépatique, on a observé une exposition au géfitinib 3,1 fois plus élevée en moyenne chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave causée par une cirrhose (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers et MODE D'ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Cet accroissement de l'exposition pourrait avoir une portée clinique puisque les effets indésirables sont reliés à la dose et à l'exposition au géfitinib. Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child Pugh); toutefois, l'état de ces patients doit être suivi de près. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant des taux élevés d'aspartate transaminase (AST), de phosphatase alcaline ou de bilirubine, causés par des métastases hépatiques. L'état de ces patients devrait être suivi de près pour déceler tout effet indésirable possible.

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée par la présence de métastases hépatiques, l'exposition au géfitinib était similaire chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique modéré comparativement à ceux présentant une fonction hépatique normale. Les données des 4 patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison de métastases hépatiques donnent à penser que leur exposition à l'état d'équilibre était également similaire à celle des patients dont la fonction hépatique était normale.

Lors de l'essai pivot IPASS, les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieurs à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans métastases hépatiques démontrables, ou supérieurs à 5 fois la LSN en présence de

métastases hépatiques ont été exclus en raison du risque de complications hépatiques liées à l'association carboplatine-paclitaxel. Par conséquent, on n'a pas recueilli de données tirées de l'étude IPASS pour cette population de patients.

## **SURDOSAGE**

Dans les études non cliniques, la dose orale létale médiane était de 2000 mg/kg (à peu près 400 fois la dose quotidienne clinique recommandée pour les humains en mg/kg) chez le rat. Chez la souris, cette dose dépassait 2000 mg/kg.

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec IRESSA, et les symptômes possibles du surdosage sont inconnus. Toutefois, durant les essais cliniques de phase I, un nombre limité de patients ont reçu des doses quotidiennes allant jusqu'à 1000 mg. On a observé une augmentation de la fréquence et l'intensité de certaines réactions indésirables, principalement la diarrhée et les éruptions cutanées. Les effets indésirables d'un surdosage doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique; la diarrhée grave doit notamment être traitée selon les recommandations cliniquement indiquées.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison le plus proche.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

IRESSA (géfitinib) est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). L'EGFR est exprimé sur la membrane de nombreuses cellules normales et de cellules cancéreuses. La signalisation accrue de l'EGFR peut stimuler la croissance tumorale par l'activation des voies qui sont cruciales pour la prolifération, l'envahissement, l'angiogenèse, la formation de métastases et l'inhibition de la mort cellulaire.

Les mutations dans le domaine de la tyrosine kinase du gène EGFR se trouvent seulement dans les cellules tumorales et augmentent la dépendance de ces cellules tumorales aux cascades de signalisation intercellulaire qui mènent à la promotion de la croissance des cellules tumorales, bloquant l'apoptose, augmentant la production des facteurs angiogéniques et facilitant les processus métastatiques.

Chez les patients dont les tumeurs sont porteuses d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR, IRESSA se fixe au domaine de la tyrosine kinase de l'EGFR avec une grande spécificité et une grande affinité, entraînant une inhibition puissante des voies de signalisation hyperactives, ce qui peut mener au rétrécissement de la tumeur.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du géfitinib a été évaluée chez des sujets sains et des patients cancéreux, après l'administration d'une seule ou de plusieurs doses.

**Absorption :** Après l'administration orale d'une seule dose à des sujets sains et à des patients cancéreux, l'absorption était relativement lente, et la demi-vie terminale moyenne était respectivement de 30,5 et 41,0 heures. Chez les sujets sains, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du géfitinib en fonction du temps (ASC) a varié dans un rapport de 1 sur 20 pour une dose donnée et a augmenté proportionnellement à la dose entre les doses de 50 et 250 mg. Entre 250 et 500 mg, l'exposition au géfitinib a augmenté un peu plus que proportionnellement à la dose, mais le degré de non-proportionnalité observé n'a pas atteint plus que le double. Chez les patients cancéreux, l'ASC du géfitinib a augmenté avec la dose entre les doses de 50 et 700 mg, et a varié dans un rapport de 1 sur 8 pour une dose donnée.

L'administration quotidienne de géfitinib à des patients a produit une accumulation (multiplication par 2 à 8), et les concentrations plasmatiques ont atteint l'état d'équilibre après 7 à 10 jours. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques variaient habituellement dans un rapport de 1 sur 2 à 3 au cours de l'intervalle posologique de 24 heures. Les données de pharmacocinétique dans la population de l'essai 0016 ont révélé que, pour la dose orale de 250 mg, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 264 ng/mL (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 92,2 à 755 ng/mL), la variabilité inter- et intra-individuelle étant de 54 % et 21 % respectivement.

La biodisponibilité orale moyenne du géfitinib était d'environ 60 % chez les sujets sains et les patients cancéreux, ce qui reflète une bonne absorption. Dans les deux groupes, la concentration plasmatique atteignait habituellement son maximum ( $C_{max}$ ) entre 3 et 7 heures après l'administration. Chez les sujets sains, la prise d'aliments n'a pas modifié la biodisponibilité relative du géfitinib dans une mesure susceptible d'avoir une importance clinique. Lors d'un essai mené chez des sujets sains dont le pH gastrique était maintenu au-dessus de 5 par l'administration de fortes doses de ranitidine avec du bicarbonate de sodium, la biodisponibilité relative était réduite de 47 %.

**Distribution :** À l'état d'équilibre, le volume de distribution moyen du géfitinib est de 1600 L chez les sujets sains et de 1400 L chez les patients cancéreux, ce qui indique une distribution importante dans les tissus. Aux concentrations cliniquement pertinentes de géfitinib, le taux de liaison (*in vitro*) aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 90 %, les protéines concernées étant la sérum-albumine et l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide.

**Métabolisme :** Des données *in vitro* indiquent que le CYP 3A4 est la principale isoenzyme du cytochrome P450 qui intervient dans le métabolisme oxydatif du géfitinib. Trois sites de biotransformation du géfitinib ont été identifiés : le métabolisme du groupement N-propylmorpholino, la déméthylation du substituant méthoxy au niveau de la quinazoline et la défluoruration oxydative du groupe phényle halogéné. Cinq métabolites ont été clairement identifiés dans des extraits fécaux et le principal était le O-desméthylgéfitinib, bien que ce dernier n'ait représenté que 14 % de la dose.

Dans le plasma humain, 8 métabolites ont été clairement identifiés. Le métabolite principal est le O-desméthylgéfitinib, qui est 14 fois moins puissant que le géfitinib dans l'inhibition de la croissance cellulaire stimulée par le facteur de croissance épidermique (EGF) et n'a aucun effet inhibiteur sur la croissance de cellules tumorales chez la souris. Par conséquent, on

estime qu'il est peu susceptible de contribuer significativement à l'activité clinique du géfitinib.

Il a également été démontré, *in vitro*, que la production de O-desméthylgéfitinib faisait intervenir le CYP 2D6. Le rôle de cette isoenzyme dans l'élimination métabolique du géfitinib a été évalué dans le cadre d'un essai clinique auprès de volontaires sains chez qui le génotype du CYP 2D6 avait été déterminé. Chez les métaboliseurs lents (CYP 2D6 absent), le O-desméthylgéfitinib n'est pas produit en quantité détectable. Les gammes d'exposition au géfitinib observées dans les groupes de métaboliseurs rapides et lents étaient larges et se chevauchaient, mais l'exposition moyenne au géfitinib était 2 fois plus élevée dans le groupe de métaboliseurs lents. Les expositions moyennes plus importantes qui ont été observées chez les personnes sans CYP 2D6 actif pourraient avoir une importance clinique étant donné que les réactions indésirables sont liées à la dose et à l'exposition.

**Élimination :** La clairance plasmatique totale du géfitinib est d'environ 500 mL/min. L'élimination se fait principalement dans les fèces, l'excrétion rénale du médicament et de ses métabolites représentant moins de 4 % de la dose administrée.

### **Troubles et cas particuliers**

**Enfants :** Aucune donnée pharmacocinétique n'a été recueillie chez des enfants.

**Insuffisance hépatique :** Dans une étude ouverte de phase I portant sur l'administration d'une dose unique de 250 mg de géfitinib à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave en raison d'une cirrhose (selon la classification de Child-Pugh), l'exposition a été accrue dans tous les groupes, comparativement aux témoins en santé. L'exposition observée au géfitinib était accrue de 3,1 fois en moyenne chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Aucun de ces patients n'était atteint de cancer, tous présentaient une cirrhose et certains une hépatite. Cet accroissement de l'exposition pourrait avoir une portée clinique, puisque les effets indésirables sont reliés à la dose et à l'exposition au géfitinib (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers).

Le géfitinib a fait l'objet d'un essai clinique regroupant 41 patients ayant des tumeurs solides, qui présentaient une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée ou grave, à cause de métastases hépatiques. Après l'administration quotidienne de 250 mg d'IRESSA, le délai avant l'état d'équilibre, la clairance plasmatique totale et l'exposition à l'état d'équilibre ( $C_{\max\text{éq}}$ ,  $ASC_{24\text{éq}}$ ) étaient similaires pour les groupes ayant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée. Les données des 4 patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison de métastases hépatiques donnent à penser que leur exposition à l'état d'équilibre était également similaire à celle des patients dont la fonction hépatique était normale.

**Insuffisance rénale :** Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave. Le géfitinib et ses métabolites sont éliminés par les reins dans une faible mesure (< 4 %). Un nombre limité de patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée variant de 30 à 50 mL/min) ont participé aux

essais cliniques d'IRESSA. Selon les données tirées de ces études, aucun nouveau problème lié à l'innocuité n'a été signalé concernant l'utilisation d'IRESSA chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale au départ. En raison du petit nombre de patients, il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer le profil d'innocuité d'IRESSA chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

IRESSA (géfitinib) doit être conservé à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

IRESSA (géfitinib) est un comprimé pelliculé brun, rond, biconvexe, dosé à 250 mg, lisse d'un côté et portant l'inscription «IRESSA 250» de l'autre. Il est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés contiennent 250 mg de géfitinib, l'ingrédient actif, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

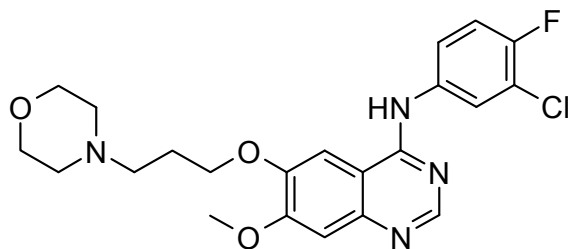
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

---

Dénomination commune :	Géfitinib
Nom chimique :	N-(3-chloro-4-fluorophényl)-7-méthoxy-6-[3-(morpholin-4-yl) propoxy] quinazolin-4-amine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ 446,9

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

Le géfitinib, une base libre, est une poudre blanche. La molécule a des pKa de 5,4 et de 7,2 et s'ionise donc progressivement en solution à mesure que le pH diminue. Le géfitinib peut être considéré comme peu soluble à un pH de 1, mais pratiquement insoluble à un pH supérieur à 7, la solubilité chutant brusquement entre les pH de 4 et de 6. Concernant les solvants non aqueux, le géfitinib est facilement soluble dans l'acide acétique glacial et le diméthylsulfoxyde, soluble dans la pyridine, peu soluble dans le tétrahydrofurane et légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol (99,5 %), l'acétate d'éthyle, le propanol-2 et l'acétonitrile.

---

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Traitement de première intention du CPNPC**

#### **ÉTUDE IPASS (D791AC00007)**

##### **Données démographiques et plan de l'étude :**

L'efficacité et l'innocuité d'IRESSA ont été démontrées dans le cadre d'un essai clinique de phase III ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire comparant IRESSA à la chimiothérapie d'association carboplatine-paclitaxel, dans un schéma de première intention (IPASS). Cette étude a été menée en Asie chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec une histologie d'adénocarcinome, lesquels n'avaient jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs légers (ils avaient arrêté de fumer depuis au moins 15 ans et leur consommation de tabac était égale ou inférieure à 10 paquets-années). Au total, 1 217 patients de 87 centres situés en Chine, à Hong Kong, en Indonésie, au Japon, en Malaisie, aux Philippines, à Singapour, à Taïwan et en Thaïlande ont participé à cette étude. Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse tumorale objective, l'innocuité, la qualité de vie et la diminution des symptômes.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

**Tableau 5 Sommaire des données démographiques et des caractéristiques/antécédents de la maladie : IPASS (population en intention de traiter – population ITT)**

<b>Caractéristique</b>	<b>IRESSA à 250 mg (N = 609)</b>		<b>Carboplatine-paclitaxel (N = 608)</b>	
<b>Âge (ans)</b>				
Moyen (É.-T.)	56,5 (11,4)		56,8 (11,1)	
Médian	57,0		57,0	
Intervalle	24,0 à 84,0		25,0 à 84,0	
<b>Sexe (n [%])</b>				
Homme	125	(20,5)	127	(20,9)
Femme	484	(79,5)	481	(79,1)
<b>Race (n [%])<sup>a</sup></b>				
Blanche	3	(0,5)	1	(0,2)
Orientale	603	(99,0)	606	(99,7)
Autre	3	(0,5)	1	(0,2)
<b>Groupe ethnique (n [%])</b>				
Asiatique <sup>a</sup>	179	(29,4)	184	(30,3)
Chinois	314	(51,6)	304	(50,0)
Japonais	114	(18,7)	119	(19,6)
Autre <sup>b</sup>	2	(0,3)	1	(0,2)
<b>Antécédents de tabagisme (n [%])</b>				
N'a jamais fumé	571	(93,8)	569	(93,6)
Ancien fumeur léger	37	(6,1)	38	(6,3)
Ancien fumeur (non léger)	1	(0,2)	1	(0,2)
<b>Indice fonctionnel selon l'OMS</b>				
0 (activité normale)	157	(25,8)	161	(26,5)
1 (activité limitée)	391	(64,2)	382	(62,8)
2 (au lit ≤ 50 % du temps)	61	(10,0)	65	(10,7)
<b>Type de tumeur selon l'histologie</b>				
Adénocarcinome	581	(95,4)	591	(97,2)
Carcinome broncho-alvéolaire	27	(4,4)	15	(2,5)
Inconnu <sup>c</sup>	1	(0,2)	2	(0,3)
<b>État de la maladie (au moment de l'admission)</b>				
Localement avancé	150	(24,6)	144	(23,7)
Métastatique	459	(75,4)	463	(76,2)
Inconnu	0	(0)	1	(0,2)
<b>Temps écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire</b>				
< 6 mois	582	(95,6)	573	(94,2)
≥ 6 mois	27	(4,4)	34	(5,6)
Inconnu	0	(0)	1	(0,2)

**Tableau 5 Sommaire des données démographiques et des caractéristiques/antécédents de la maladie : IPASS (population en intention de traiter – population ITT)**

Caractéristique	IRESSA à 250 mg (N = 609)		Carboplatine-paclitaxel (N = 608)	
<b>Classification du stade (au moment du diagnostic<sup>d</sup>)</b>				
IA	7	(1,1)	12	(2,0)
IB	2	(0,3)	9	(1,5)
IIA	2	(0,3)	1	(0,2)
IIB	1	(0,2)	6	(1,0)
IIIA	6	(1,0)	3	(0,5)
IIIB	166	(27,3)	163	(26,8)
IV	424	(69,6)	413	(67,9)
Inconnu	1	(0,2)	1	(0,2)
<b>Présence de lésions</b>				
Cible et non cible	570	(93,6)	557	(91,6)
Cible seulement	39	(6,4)	50	(8,2)
Non cible seulement	0	(0)	1	(0,2)

<sup>a</sup> Patients appartenant à des groupes ethniques asiatiques autres que chinois et japonais.

<sup>b</sup> Originaires de l'Inde (2 patients) et du Pendjab (1 patient).

<sup>c</sup> Un patient était atteint d'un carcinome à petites cellules, un autre d'un carcinome épidermoïde et pour un autre patient, l'histologie n'était pas précisée.

<sup>d</sup> Tous les patients étaient atteints d'une maladie de stade IIIB ou IV au moment de l'admission.

ITT Intention de traiter (ou patients retenus en début d'étude).

N Nombre de patients.

É.-T. Écart-type.

### Résultats de l'étude :

Dans l'analyse principale de la survie sans progression dans la population ITT (intention de traiter) (voir le tableau 6), le risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) n'a pas été constant dans le temps, la probabilité de survie sans progression de la maladie favorisant l'association chimiothérapeutique carboplatine-paclitaxel au cours des 6 premiers mois et le géfitinib au cours des 16 mois suivants. Ce résultat est probablement attribuable aux différents effets du géfitinib dans les sous-groupes définis par le statut mutationnel de l'EGFR. Le statut de mutation activatrice de l'EGFR est un biomarqueur qui s'est révélé un puissant facteur prédictif de l'effet d'IRESSA comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel. Les patients présentant des mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR sont simplement appelés «patients présentant des mutations de l'EGFR» ci-dessous.

On a effectué au préalable des analyses exploratoires planifiées des biomarqueurs chez 437 patients (36 %), dont les données étaient évaluables pour l'analyse des mutations de l'EGFR.

La survie sans progression a été significativement prolongée dans le groupe sous IRESSA par rapport à celui recevant l'association carboplatine-paclitaxel chez les patients présentant des mutations de l'EGFR ( $n = 261$ , HR de 0,48; IC à 95 % : 0,36 à 0,64,  $p < 0,0001$ ); d'autre part, elle a été significativement prolongée dans le groupe sous carboplatine-paclitaxel par rapport à celui sous IRESSA chez les patients ne présentant pas de mutation de l'EGFR ( $n = 176$ , HR de 2,85; IC à 95 % : 2,05 à 3,98,  $p < 0,0001$ ).

Le taux de réponse objective chez les patients présentant des mutations de l'EGFR traités par IRESSA était de 71,2 % contre 47,3 % pour le même type de patients traités par l'association carboplatine-paclitaxel (OR de 2,751; IC à 95 % : 1,646 à 4,596,  $p = 0,0001$ ).

Le taux de réponse objective chez les patients ne présentant pas de mutation de l'EGFR traités par IRESSA était de 1,1 % contre 23,5 % pour le même type de patients traités par l'association carboplatine-paclitaxel (OR de 0,036; IC à 95 % : 0,005 à 0,273,  $p = 0,0013$ ).

À la date limite de la cueillette des données pour l'analyse principale de l'étude, il y avait eu 450 décès ( $450/1\ 217 = 37\ %$  à la date d'échéance de la cueillette).

Chez les patients présentant des mutations de l'EGFR, un nombre significativement plus élevé de patients traités par IRESSA a connu une amélioration de leur qualité de vie et une diminution des symptômes de cancer du poumon par rapport aux patients recevant l'association carboplatine-paclitaxel (score total sur l'échelle FACT-L [Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung] : 70,2 % contre 44,5 %,  $p < 0,0001$ ; index TOI [Trial Outcome Index] : 70,2 % contre 38,3 %,  $p < 0,0001$ ; sous-échelle LCS [Lung Cancer Subscale] : 75,6 % contre 53,9 %,  $p = 0,0003$ ). Chez les patients ne présentant pas de mutation de l'EGFR, un nombre significativement plus élevé de patients traités par l'association carboplatine-paclitaxel a connu une amélioration de leur qualité de vie et une diminution des symptômes de cancer du poumon par rapport aux patients recevant IRESSA (score total sur l'échelle FACT-L : 36,3 % contre 14,6 %,  $p = 0,0021$ ; index TOI : 28,8 % contre 12,4 %,  $p = 0,0111$  et sous-échelle LCS : 47,5 % contre 20,2 %,  $p = 0,0002$ ).

**Tableau 6 IPASS : Résultats de l'efficacité du géfitinib par rapport à celle de l'association carboplatine-paclitaxel**

Population ITT	N	Principal paramètre d'évaluation Survie sans progression <sup>a</sup>	Taux de réponse objective <sup>a</sup>	Survie globale <sup>ab</sup>
Globalement	1217	HR de 0,74 [0,65 à 0,85] 5,7 m contre 5,8 m $p < 0,0001$	43,0 % contre 32,2 % OR de 1,59 [1,25 à 2,01] $p = 0,0001$	HR de 0,91 [0,76 à 1,10] 18,6 mois contre 17,3 mois

**Tableau 6 IPASS : Résultats de l'efficacité du géfitinib par rapport à celle de l'association carboplatine-paclitaxel**

Population ITT	N	Principal paramètre d'évaluation Survie sans progression <sup>a</sup>	Taux de réponse objective <sup>a</sup>	Survie globale <sup>ab</sup>
Mutation de l'EGFR : positive	261	HR de 0,48 [0,36 à 0,64] 9,5 m contre 6,3 m p < 0,0001	71,2 % contre 47,3 % OR de 2,75 [1,65 à 4,60] p = 0,0001	HR de 0,78 [0,50 à 1,20] NA contre 19,5 mois
Mutation de l'EGFR : négative	176	HR de 2,85 [2,05 à 3,98] 1,5 m contre 5,5 m p < 0,0001	1,1 % contre 23,5 % OR de 0,04 [0,01 à 0,27] p = 0,0013	HR de 1,38 [0,92 à 2,09] 12,1 mois contre 12,6 mois

a Valeurs présentées pour IRESSA par rapport à l'association carboplatine-paclitaxel. Le «m» est la médiane en mois. Le «%» correspond au taux de réponse objective (réponse complète ou partielle). Les nombres entre crochets correspondent à des intervalles de confiance de 95 % pour le HR ou le OR

b Données de l'analyse précoce, le suivi de la survie globale est en cours.

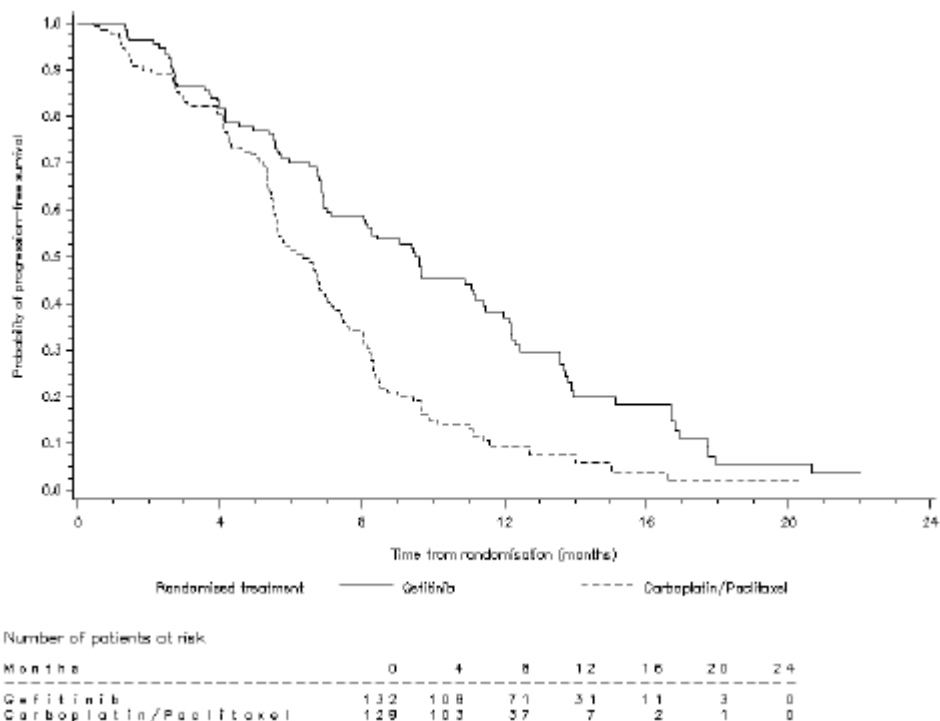
N Nombre de patients répartis de façon aléatoire.

NA Non atteint .

HR Hazard ratio (HR < 1 en faveur d'IRESSA).

OR Odds ratio (OR > 1 en faveur d'IRESSA).

**Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression : sous-groupe présentant une mutation de l'EGFR (population ITT)**



## **Prétraitement du CPNPC**

### **ÉTUDE INTEREST (D791GC00001)**

INTEREST était un essai clinique de phase III ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, menée à l'échelle internationale comparant IRESSA au docetaxel chez 1466 patients atteints du CPNPC localement avancé ou métastatique, qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et qui étaient admissibles à une chimiothérapie supplémentaire. L'analyse exploratoire planifiée des sous-groupes de 44 patients présentant des mutations de l'EGFR fournit des preuves appuyant l'indication approuvée. Chez les patients présentant des mutations de l'EGFR, IRESSA s'est révélé supérieur au docetaxel en termes de survie sans progression (HR de 0,16; IC à 95 % : 0,05 à 0,49,  $p = 0,0012$ ) et de taux de réponse objective (42,1 % contre 21,1 %,  $p = 0,00361$ ).

### **CPNPC – Études sur l'administration d'IRESSA en association avec la chimiothérapie**

L'ajout d'IRESSA à des chimiothérapies à base de platine ne s'est pas révélé avantageux lors d'essais contrôlés (INTACT I et II), dans le cas du traitement de première ligne du CPNPC.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

#### In vitro

Dans le but d'évaluer son effet sur le courant potassique IKr, le ZD1839 a été soumis à un test sur canal potassique cloné (gène HERG codant le canal potassique responsable du courant IKr) et s'est révélé actif avec une CI50 de 1 mM. Des études sur des fibres de Purkinje de chien ont été entreprises pour examiner la capacité du ZD1839 de modifier le potentiel d'action cardiaque. Les résultats de ces études indiquent une capacité modérée d'altération de la repolarisation à des concentrations plasmatiques élevées. Certaines données laissent supposer l'existence d'effets *in vivo* chez le chien conscient soumis à une télémétrie, mais ceux-ci n'étaient pas évidents même à la dose maximale étudiée.

#### In vivo

Le ZD1839 a été administré oralement, à raison de 5, 50 et 500 mg/kg, à des rats, dans le cadre d'études destinées à évaluer son effet sur les principales fonctions. Les études ont porté sur l'appareil digestif (rat, transit gastro-intestinal), l'appareil respiratoire (rat, pléthysmographie), le système nerveux central (rat, batterie d'observation fonctionnelle et activité locomotrice) et l'appareil cardiovasculaire (chien, télémétrie, seulement aux doses de 5 et 50 mg/kg).

Aucun effet sur le transit intestinal n'a été constaté. Aux doses de 50 et 500 mg/kg, des effets minimes ont été notés sur l'appareil respiratoire (diminution des débits inspiratoire et expiratoire de pointe, du volume courant et de la ventilation-minute), sur le système nerveux central (légère réduction de l'activité motrice) et sur l'appareil cardiovasculaire (la télémétrie de chiens recevant 50 mg/kg a révélé une légère hypotension). Étant donné que les doses étudiées sont supérieures à la dose clinique recommandée, les effets observés durant ces études ne sont probablement pas cliniquement pertinents, mais la prudence est conseillée.

### Pharmacocinétique

#### In vivo

Le ZD1839 est bien absorbé chez le rat, le chien et l'humain, à en juger par une biodisponibilité mesurée > 40 % pour toutes les espèces. Des données mettent en évidence un métabolisme de premier passage et une prolongation de l'absorption à de fortes doses chez l'animal.

La radioactivité reliée au ZD1839 était bien distribuée dans les tissus du rat et présentait une association avec leur contenu en mélanine, mais son intensité était faible dans le SNC. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques variait de 86 % à 94 % selon l'espèce et ne dépendait pas de la concentration. Le ZD1839 se lie à la sérum-albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide humaines.

Le ZD1839 était métabolisé dans une large mesure, ayant trois sites de biotransformation. Les rapports entre les métabolites circulants étaient similaires chez le chien et l'humain, et tous les métabolites trouvés dans le plasma humain étaient présents chez le rat. Le ZD1839 n'a pas produit d'induction enzymatique chez l'animal et n'a pas inhibé de façon notable les isoenzymes du cytochrome P450 chez l'humain. *In vitro*, le ZD1839 était métabolisé principalement par le CYP 3A4.

Pour toutes les espèces, les substances reliées au ZD1839 étaient éliminées principalement dans les fèces, moins de 6,5 % étant récupérées dans l'urine. Une excrétion biliaire a été mise en évidence chez le rat; un cycle entérohépatique du ZD1839 est possible.

Chez le rat et le chien, le ZD1839 a présenté une clairance (Cl) élevée et un grand volume de distribution (V). Chez l'humain, le volume de distribution était supérieur à celui des animaux et sa demi-vie ( $t_{1/2}$ ) était par conséquent plus longue, donnant lieu à une accumulation. À dose normalisée, l'exposition de l'humain était supérieure à celle du rat et du chien, mais aux doses tolérées à long terme, l'exposition était comparable.

Le tableau suivant résume les paramètres pharmacocinétiques du ZD1839 chez des animaux et l'humain :

**Tableau 7 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez le rat, le chien et l'humain**

Paramètre	Rat <sup>a</sup>	Rate <sup>a</sup>	Chien <sup>b</sup>	Humain <sup>c</sup>
Cl (mL/min/kg)	42,0 à 25,2	23,6 à 16,1	10,6 à 16,1	11,9
V <sub>éq</sub> (L/kg)	9,2 à 10,4	9,8 à 8,0	2,1 à 6,3	28,0
$t_{1/2}$ (h)	3 à 13,8	5 à 8,2	3,4 à 7,8	48

<sup>a</sup> Valeurs tirées des études KKR008 et KPR055 respectivement

<sup>b</sup> Valeurs tirées des études KKD009 et KPD050 respectivement

<sup>c</sup> Moyenne tirée de l'étude IL/0035 et normalisée pour un poids corporel de 50 kg

## TOXICOLOGIE

Le développement clinique de l'administration orale d'une seule dose par jour de ZD1839 repose sur un programme habituel d'évaluation non clinique de l'innocuité pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

Après l'administration de ZD1839 pendant un maximum de 1 mois, la dose sans effet était de 2 mg/kg/jour; après 6 mois, elle était de 1 mg/kg/jour. Lors des études d'une durée de 1 mois, la dose de 40 mg/kg/jour a produit des changements pathologiques au niveau des ovaires de la rate et au niveau des yeux, des reins et de la peau des rats et des chiens. Des fèces molles ont été notées chez le chien, sans anomalie histopathologique correspondante. Des changements similaires ont été détectés lors des études de 6 mois, sauf que chez le rat, on a également

décelé une nécrose hépatocellulaire minimale ou légère, accompagnée d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques plasmatiques. Ces effets ont présenté des signes de régression partielle ou complète après l'arrêt du traitement. On a mis en évidence une réduction de la fertilité de la rate à la dose de 20 mg/kg/jour, ainsi qu'une légère toxicité maternelle et fœtale chez le lapin. Ces changements ont tous été attribués aux effets pharmacologiques du ZD1839 sur des tissus stimulés par l'EGF. Des anomalies réversibles de la conduction auriculo-ventriculaire ont également été observées chez le chien, à la dose de 40 mg/kg/jour pendant l'étude de 1 mois et à celle de 15 mg/kg/jour pendant l'étude de 6 mois.

Le travail préclinique effectué sur des cobayes indique qu'IRESSA peut être un sensibilisant cutané potentiel (par contact). Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* ont démontré qu'IRESSA est associé à un risque de phototoxicité.

### **Toxicité aiguë**

Après l'administration orale d'une seule dose de 2000 mg/kg de ZD1839 à des rats, il s'est écoulé 5 jours avant l'apparition de signes anormaux. Tous les rats ont présenté des signes indésirables, qui ont donné lieu à 4 cas de mort prématurée chez des femelles. Dans 1 de ces 4 cas, la cause de la mort était un ulcère duodénal perforant. D'autres anomalies reliées au composé ont été constatées dans des tissus de ces animaux, y compris le rein, le foie, la peau et le tube digestif haut. Aucune anomalie n'a été observée chez les souris qui ont reçu la même dose orale, ni chez les rats et les souris qui ont reçu la dose possible maximale de 20 mg/kg par voie intraveineuse. L'administration orale d'une seule dose allant jusqu'à 1000 mg/kg à des chiens n'a pas entraîné la mort, mais a produit rapidement des effets indésirables réversibles : vomissement, diarrhée, perte de tonus cutané, baisse tensionnelle, perte d'appétit, amaigrissement et élévation de l'activité plasmatique de l'ALT, de l'AST et de la phosphatase alcaline.

### **Toxicité de doses multiples**

Après l'administration de ZD1839 à des rats et à des chiens pendant un maximum de 1 mois, la dose sans effet était de 2 mg/kg/jour. La dose de 10 mg/kg/jour n'a produit que des changements mineurs des paramètres des globules rouges, des protéines plasmatiques et de l'albumine dans l'étude de 1 mois chez le chien et aucun effet indésirable dans l'étude de 1 mois chez le rat. L'administration de 40 mg/kg/jour à des rats pendant 1 mois a occasionné des élévations réversibles des taux plasmatiques d'ALT et d'AST, sans anomalie pathologique correspondante. On a constaté des changements histopathologiques au niveau des ovaires chez la rate (moins de corps jaunes) et au niveau des yeux (atrophie de l'épithélium cornéen), des reins (nécrose médullaire) et de la peau chez le rat et le chien. Tous ces changements présentaient des signes de régression partielle ou complète 4 semaines après l'arrêt du traitement. Des fèces molles ont été notées chez le chien, sans anomalie histopathologique correspondante. Ces changements ont été attribués aux effets pharmacologiques du ZD1839. Un allongement réversible de l'intervalle PR, qui variait beaucoup d'une mesure à l'autre, a été enregistré chez 2 chiens sur 12 traités à raison de 40 mg/kg/jour. De plus, l'un de ces deux chiens présentait un bloc cardiaque du deuxième degré.

Les résultats des études de 6 mois étaient compatibles avec ceux des études de 1 mois et ont aussi été attribués aux effets pharmacologiques du ZD1839. Ces études ont commencé avec la dose élevée de 25 mg/kg/jour, mais celle-ci n'a pas été tolérée. La dose a donc été réduite à 15 mg/kg/jour le 11<sup>e</sup> jour chez le chien et la 9<sup>e</sup> semaine chez le rat. Après l'administration de ZD1839 à des rats et à des chiens pendant un maximum de 6 mois, la dose sans effet indésirable était de 1 mg/kg/jour. À la dose de 5 mg/kg/jour, des rats et des chiens présentaient des lésions cutanées, et les rats avaient une atrophie réversible de la cornée des yeux. Ces effets oculaires étaient plus prononcés chez les deux espèces à la dose de 15 mg/kg/jour, mais ont quand même présenté des signes de régression. Chez le chien, toutefois, cette dose élevée a occasionné des zones d'opacité qui n'ont pas complètement régressé au cours des 12 semaines suivant l'arrêt du traitement. Un effet sur la fonction hépatique a été mis en évidence chez le rat à la dose de 5 mg/kg/jour; cet effet était plus prononcé chez les deux espèces à la dose de 15 mg/kg/jour. De plus, le rat traité à cette dose présentait une nécrose hépatocellulaire associée à des élévations des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques. Une seule chienne a présenté un effet réversible sur l'intervalle PR, similaire à celui observé dans l'étude de 1 mois, à la dose de 15 mg/kg/jour.

### **Carcinogénicité et mutagénicité**

L'activité génotoxique (mutagène) du ZD1839 a été évaluée dans une série de tests *in vitro* (mutation bactérienne, lymphome murin et lymphocytes humains) et dans le test *in vivo* du micronoyau chez le rat. Dans les conditions expérimentales adoptées, il n'y avait aucun signe d'activité génotoxique du ZD1839.

Une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérogène par voie orale (gavage) chez le rat a mis en évidence une hausse faible, mais statistiquement significative, de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les rats mâles et femelles, ainsi que des hémangiosarcomes au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques chez les rats femelles à la dose élevée (10 mg/kg/jour) seulement. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Des adénomes hépatocellulaires ont également été observés dans une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérogène par voie orale (gavage) chez la souris, qui a mis en évidence une légère hausse de la fréquence de cet effet chez des souris mâles ayant reçu une dose de 50 mg/kg/jour, ainsi que chez des souris mâles et femelles à la dose maximale de 90 mg/kg/jour (dose originale de 125 mg/kg/jour réduite à la 22<sup>e</sup> semaine). Sur le plan statistique, les effets ont atteint le seuil de significativité chez les souris femelles, mais non chez les souris mâles. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

### **Reproduction et tératologie**

Comme l'activité pharmacologique du ZD1839 permettait de le prévoir, une réduction de la fertilité des rates a été constatée à la dose de 20 mg/kg/jour. Le géfitinib a traversé la barrière placentaire après son administration orale à raison de 5 mg/kg chez les rates. Quand le ZD1839 était administré durant l'organogenèse, il n'y avait pas d'effet sur le développement embryo-fœtal chez le rat à la dose la plus élevée (30 mg/kg/jour), mais chez le lapin, il y avait une réduction du poids fœtal aux doses de 20 mg/kg/jour et plus. Aucune malformation liée au composé n'a été relevée chez ces deux espèces. Quand des rates gravides ont reçu

5 mg/kg/jour du début de l'organogenèse jusqu'à la fin du sevrage, on a noté une réduction du nombre de petits en vie à la naissance. Chez les rates gravides traitées à raison de 20 mg/kg/jour, les effets étaient plus graves et incluaient une mortalité néonatale élevée. Lors de cette étude, la dose sans effet indésirable observé était de 1 mg/kg/jour. Le ZD1839 a été détecté dans le lait de rates en lactation. Après l'administration orale de géfitinib marqué au carbone 14 à des rates 14 jours après la mise bas, la concentration de radioactivité était plus élevée dans le lait que dans le sang. Les taux de géfitinib et de ses métabolites étaient 11 à 19 fois plus élevés dans le lait que dans le sang après l'exposition orale de rates en lactation à une dose de 5 mg/kg. Ces données laissent supposer que l'administration de ZD1839 à une femme enceinte ou qui allaite pourrait causer des effets indésirables.

## RÉFÉRENCES

1. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, Woodburn JR, Ashton SE, Curry BJ, Scarlett L, Henthorn L and Richards L. Studies leading to the identification of ZD1839 (Iressa™): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2001; 11: 1911-1914.
2. Carlini P, Papaldo P, Fabi A, *et al.* Liver toxicity after treatment with gefitinib and anastrozole: drug-drug interactions through cytochrome p450? *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(35): 60-61.
3. Cella DF, Bonomi A, Lloyd S, Tulskey D, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995;12:199-220.
4. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, Bonomi P, Heyes A, Silberman C, *et al.* What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* 2002;55:285-95.
5. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Pomatico G, Placido S De, Bianco AR et Tortora G. Antitumour Effect and Potentiation of Cytotoxic Drugs Activity in Human Cancer Cells by ZD1839 (Iressa), an Epidermal Growth Factor Receptor-selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2053-2063.
6. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Cuccato S, De Placido S, Bianco AR, Tortora G. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1459-1465.
7. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7, 2958-2970.
8. Douillard JY, Kim E, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, *et al.* Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open label phase III study (INTEREST). *J Thoracic Oncology* 2007; 2(8): PRS-02.
9. Douillard JY, Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, *et al.* Phase III, randomized, open-label, parallel-group study of oral gefitinib (IRESSA) versus intravenous docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who have previously received platinum-based chemotherapy (INTEREST). *Euro J Cancer Supplements* 2007; 5(6):2.

10. Hennequin LF, Thomas AP, Johnstone C, Stokes ES, Ple PA, Lohmann JJ, Ogilvie DJ, Dukes M, Wedge SR, Curwen JO, Kendrew J, Lambert-van der Brempt C. Design and structure-activity relationship of a new class of potent VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 1999; 42(26): 5369-89.
11. Ho C, Davis J, Anderson F, Bebb G, Murray N. Side effects related to cancer treatment: CASE 1. Hepatitis following treatment with gefitinib. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(33): 8531-8533.
12. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Isobe H, Oizumi S, Saijo Y, Gemma A, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. Résumés de la réunion de l'ASCO 2009; 27: 8016.
13. Lichtner RB, Menrad A, Sommer A, Klar U, Schneider MR. Signaling-inactive epidermal growth factor receptor/ligand complexes in intact carcinoma cells by quinazoline tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res* 2001; 61: 5790-5795.
14. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee J, Fandi A, Ochs J, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including a platin and docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39 (1): 55-61.
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.
16. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol./Haematol* 1995; 19: 183-232.
17. Schiller J. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001;61(Suppl 1):3-13.
18. Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI and Kris MG. Efficacy of Cytotoxic Agents against Human Tumour Xenografts Is Markedly Enhanced by Co-administration of ZD1839 (Iressa), an Inhibitor of EGFR Tyrosine Kinase. *Clin. Cancer Res* 2000; 6: 4885-4892.
19. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pemberton K, Archer V. Results of a Phase III placebo-controlled study (ISEL) of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. Compte rendu de la 96<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Association for Cancer Research 2005; 16 au 20 avril : Anaheim, États-Unis (Résumé LB-6).

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

 **IRESSA®**  
comprimés de géfitinib

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'IRESSA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IRESSA.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lisez attentivement ce feuillet d'information avant de commencer à prendre IRESSA. Conservez ce feuillet; vous aurez peut-être besoin de le relire.

### AU SUJET D'IRESSA

#### **Raisons d'utiliser IRESSA :**

IRESSA est utilis e chez les adultes comme traitement initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique (lorsque les cellules cancéreuses se sont disséminées des poumons à d'autres parties de l'organisme) présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

#### **Effet d'IRESSA :**

IRESSA agit en se liant aux récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) situ es à la surface des cellules cancéreuses et en bloquant la transmission des signaux par les EGFR intervenant dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. IRESSA agit seulement sur les cellules cancéreuses du cancer du poumon non à petites cellules porteuses de mutations de l'EGFR.

#### **Circonstances où il est d econseill e d'utiliser IRESSA :**

- Vous êtes allergique au géfitinib ou à un des ingrédients d'IRESSA.

#### **Ingrédient médicinal :**

géfitinib

#### **Ingrédients non médicinaux importants :**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, laurylsulfate de

sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

#### **Présentation d'IRESSA :**

IRESSA est un comprimé administr e par voie orale qui contient 250 mg de géfitinib. IRESSA est vendu en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### **Mises en garde et précautions importantes**

IRESSA doit être prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement et la prise en charge des patients cancéreux.

IRESSA ne doit pas être utilis e chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation de l'EGFR.

IRESSA n'a pas été  tudi e dans des cas de diminution marquée de la fonction rénale.

Des cas isol es d'insuffisance hépatique ont été signalés chez des patients qui prenaient IRESSA, et certains patients en sont d ec ed es.

#### **AVANT de prendre IRESSA, vous devez mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien :**

- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une autre maladie pulmonaire que votre cancer du poumon, car certaines d'entre elles peuvent s'aggraver durant un traitement par IRESSA;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous souffrez d'une maladie touchant le foie;
- si vous avez des problèmes aux yeux ou portez des verres de contact;
- si vous avez des problèmes touchant les reins;
- si vous fumez, êtes  ag e, avez déjà présenté un ulcère gastro-intestinal, avez un cancer qui s'est propag e à l'intestin ou prenez des stéroïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors de l'usage d'IRESSA, on a signal e des cas de saignements tels que saignements de nez, sang dans les urines, expectorations de sang et saignements dans les poumons.

IRESSA ne devrait pas réduire votre capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines. Cependant, certains patients prenant IRESSA peuvent se sentir faibles à l'occasion. Si c'est votre cas, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

IRESSA n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 16 ans.

### INTERACTIONS AVEC IRESSA

Si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments (même si cela fait un certain temps), y compris des produits en vente libre, **mentionnez-le à votre médecin**.

Plus particulièrement, votre médecin doit savoir :

- si vous prenez l'un des médicaments suivants : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques, millepertuis, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de la protéase (médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH et du SIDA) ou macrolides (antibiotiques comme l'érythromycine ou la clarithromycine). Ces produits pourraient modifier l'action d'IRESSA. Votre médecin doit aussi être au courant si vous consommez du jus de pamplemousse;
- si vous prenez de la warfarine (pour prévenir des caillots sanguins), car IRESSA peut modifier son action; votre médecin devra peut-être examiner votre sang plus souvent;
- si vous prenez des médicaments qui sont utilisés pour réduire l'acidité gastrique (p. ex. ranitidine, bicarbonate de sodium, inhibiteurs de la pompe à protons).

### UTILISATION APPROPRIÉE D'IRESSA

#### **Dose habituelle :**

Prenez un comprimé à 250 mg une fois par jour, vers la même heure tous les jours. Vous pouvez prendre IRESSA avec ou sans aliments.

Ce médicament a été prescrit à vous personnellement et ne doit pas être donné à d'autres personnes. Il pourrait leur faire du tort, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

#### **Surdosage :**

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez la dose omise dès que vous constatez votre oubli, pour autant que ce soit au moins 12 heures avant la prochaine dose prévue.

S'il reste moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, IRESSA peut causer des effets secondaires, qui sont habituellement réversibles et d'intensité légère à modérée. Les effets secondaires se manifestent souvent au cours du premier mois de traitement par IRESSA.

Parlez avec votre médecin si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement ou d'examen additionnels :

#### **Effets secondaires très fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 10 patients sur 100) :**

- Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite (bouche rouge et douloureuse).
- Perte de l'appétit.
- Réactions cutanées telles qu'éruptions cutanées, peau sèche qui craque et/ou qui démange.
- Faiblesse (asthénie).

#### **Effets secondaires fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 10 patients sur 100) :**

- Sécheresse de la bouche.
- Saignement de nez ou sang dans les urines.
- Protéine dans les urines (présence révélée par l'analyse des urines).
- Sensation de brûlure en urinant, et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite).
- Problèmes aux ongles.
- Perte de cheveux.
- Problèmes aux yeux (yeux secs, rouges, qui piquent, ou paupière rouge et douloureuse).
- Fièvre.

#### **Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 1 000, mais chez moins de 1 patient sur 100) :**

- Saignements inattendus si vous prenez la warfarine.

Les effets secondaires suivants peuvent aussi se produire avec IRESSA. Ils sont décelés au moment d'une analyse de sang :

**Effets secondaires très fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 10 patients sur 100) :**

- Changements des concentrations d'une enzyme hépatique appelée «alanine aminotransférase» (ALT).

**Effets secondaires fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 10 patients sur 100) :**

- Changements des concentrations de bilirubine et d'une autre enzyme hépatique appelée «aspartate aminotransférase» (AST).
- Changements des concentrations sanguines de créatinine, qui permettent d'évaluer le fonctionnement des reins. Il s'agit souvent d'une conséquence de la diarrhée ou des vomissements, qui peuvent entraîner une déshydratation grave.

**Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 1 000, mais chez moins de 1 patient sur 100) :**

- Changements dans la coagulation du sang, si vous prenez de la warfarine (médicament qui empêche la formation de caillots).

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>	
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas
<b>Effets secondaires fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 10 patients sur 100)</b>	
Déshydratation suivant une diarrhée persistante ou grave, vomissements, nausées (mal au cœur), ou perte de l'appétit. La déshydratation peut mener à l'insuffisance rénale si elle n'est pas traitée.	√
Essoufflements graves ou aggravation soudaine des essoufflements pouvant s'accompagner de toux ou de fièvre. Certains patients prenant IRESSA présentent une inflammation des poumons appelée pneumopathie interstitielle, affection ayant entraîné la mort chez certains patients.	√
<b>Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 1 000, mais chez moins de 1 patient sur 100)</b>	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>	
Nouveaux problèmes aux yeux tels que douleur, rougeur ou changement de l'acuité visuelle. On a observé des ulcères à la surface des yeux (cornée), parfois associés à des cils incarnés.	√
Inflammation du pancréas, qui se manifeste par de très grandes douleurs dans la partie supérieure du ventre, des nausées (mal au cœur) intenses et des vomissements.	√
Réactions allergiques, y compris l'enflure des lèvres et l'urticaire.	√
Inflammation du foie ou insuffisance hépatique. Les symptômes peuvent comprendre une sensation de malaise général, des nausées et des vomissements, accompagnés ou non de jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).	
Perforation gastro-intestinale (trou dans la paroi de l'estomac ou de l'intestin, qui peut être décelé par une radiographie ou un examen d'imagerie)	√
<b>Effets secondaires rares (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 10 000, mais chez moins de 1 patient sur 1 000)</b>	
Inflammation des vaisseaux sanguins au niveau de la peau. La peau peut sembler avoir des ecchymoses (bleus) ou des plaques d'éruption non blêmissante.	√
Réactions cutanées graves, atteignant de grandes parties de votre corps, par exemple rougeur, douleur, ulcères, ampoules, peau qui pèle, ou atteinte des lèvres et des muqueuses (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe).	√
Sensation de brûlure en urinant, et besoin fréquent et urgent d'uriner, accompagnés de sang dans l'urine (cystite hémorragique)	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'IRESSA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER IRESSA**

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

Gardez à la température ambiante (15 à 30 °C).

Conservez IRESSA dans son emballage original pour le protéger contre l'humidité.

Ne prenez pas IRESSA après la date limite indiquée sur la plaquette alvéolée.

N'oubliez pas de rapporter à votre pharmacien toute portion d'IRESSA inutilisée.

IRESSA<sup>®</sup> et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.  
©AstraZeneca 2003, 2009, 2010.

Dernière révision : 25 mai 2011

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression. Veuillez consulter les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS sur le site [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca) au cas où une version encore plus récente aurait été affichée.

Renseignements : 1-800-461-3787,  
Customer Inquiries : 1-800-668-6000.

Cette notice a été rédigée par :  
AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4