

MONOGRAPHIE

PrIRESSA®

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

Date de révision :

25 septembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 205832

IRESSA® 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
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	36
BIBLIOGRAPHIE.....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	43



comprimés de géfitinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé de géfitinib à 250 mg	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).

Cette indication a été fondée sur la survie sans progression (SSP). Dans l'étude IPASS, après le décès de 78 % des patients participants, aucune différence statistiquement significative dans la survie globale (SG) n'a été démontrée avec IRESSA en première intention par comparaison à une chimiothérapie d'association en première intention chez les patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 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 (≤ 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

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).
- Des cas de perforation gastro-intestinale (dont l'issue a été fatale dans certains cas) ont été observés chez des patients traités par IRESSA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles gastro-intestinaux)

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.

Troubles 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. L'expérience clinique n'a pas démontré de lien de causalité entre l'allongement de l'intervalle et le géfitinib (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacodynamie).

Pouvoir cancérogène

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 – Pouvoir cancérogène 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, rifampine, 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).

Troubles 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 peu souvent (0,2 %) chez des patients prenant IRESSA, certains cas ayant été d'issue fatale. 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, la présence de métastases intestinales aux points de perforation, la diverticulite, les obstructions gastro-intestinales ou une maladie de l'intestin avancée. Si un diagnostic de perforation gastro-intestinale est confirmé, le traitement par IRESSA doit interrompu ou arrêté.

Troubles hématologiques

Des hausses du rapport international normalisé (RIN) et/ou des saignements sont survenus chez certains patients sous warfarine. Le temps de Quick ou le RIN 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 les groupes sous IRESSA a constamment été plus élevée que celle signalée dans les groupes 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.

Troubles 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 d'obtenir des soins médicaux sans tarder en cas d'apparition de n'importe quel symptôme oculaire. Les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs de kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologiste (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par IRESSA doit être interrompu. Si les symptômes ne disparaissent pas ou s'ils réapparaissent lors de la reprise du traitement par IRESSA, un abandon définitif devrait être envisagé.

Des cas d'érosion de la cornée ont été rapportés durant l'emploi d'IRESSA. D'autres troubles oculaires, comprenant une pousse anormale des cils, une kératoconjonctivite sèche ou une kératite, ont été observés lors du traitement par IRESSA. Une récente chirurgie de la cornée et le port de lentilles cornéennes sont reconnus comme étant des facteurs de risque indépendants de toxicité oculaire, y compris l'érosion de la cornée.

Ces symptômes nécessitent une prise en charge appropriée selon les recommandations cliniquement indiquées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique).

Troubles 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 (RRA) de pneumopathie interstitielle était de 3,2 (intervalle de confiance [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 ≥ 2), diminution de la couverture pulmonaire normale à la tomodensitométrie (≤ 50 %), diagnostic récent de CPNPC (< 6 mois), pneumopathie interstitielle préexistante, âge avancé (≥ 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 (≤ 50 %), pneumopathie interstitielle préexistante, âge avancé (≥ 65 ans) et zones étendues adhérant à la plèvre (≥ 50 %).

Troubles de la peau

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 épéndymome 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 RIN (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

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 et 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 présenté un effet indésirable grave (grade CTC 3 ou 4). Environ 3 % des patients ont cessé leur traitement à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables sont habituellement apparus durant le premier mois de traitement et étaient généralement légers, non cumulatifs 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 résultats anormaux aux épreuves de laboratoire 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)

Très fréquents (≥ 10 %)	
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	<ul style="list-style-type: none">• 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)• Nausées (17,8 %), généralement d'intensité légère (grade CTC 1)• Vomissements (13,8 %), généralement d'intensité légère ou modérée (grade CTC 1 ou 2)• Stomatite (11,0 %), essentiellement d'intensité légère (grade CTC 1)
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	<ul style="list-style-type: none">• Élévation du taux d'ALT (11,4 %), généralement légère ou modérée

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)

<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 %)

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)

<i>Troubles oculaires :</i>	•	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire* (6,7 %), généralement d'intensité légère (grade CTC 1)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	•	Pneumopathie interstitielle (1,3 %), souvent de grande intensité (grade CTC 3 ou 4). Des décès ont été rapportés.
Peu fréquents (≥ 0,1 à < 1 %)		
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	•	Pancréatite (0,1 %)
	•	Perforation gastro-intestinale (0,2 %)
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	•	Hépatite*** (0,2 %)
<i>Troubles oculaires :</i>	•	Kératite (0,1 %), érosion de la cornée (0,3 %), réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	•	Réactions allergiques** (0,9 %), y compris œdème de Quincke et urticaire
Rares (≥ 0,01 à < 0,1 %)		
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	•	Affections bulleuses, y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe (0,04 %)
	•	Vascularite cutanée****
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	•	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 dans les 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 les plus souvent signalés chez les patients traités par IRESSA (géfitinib) 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 assigné de façon aléatoire (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 les 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 les 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 ^a	
	IRESSA à 250 mg (n = 607) Dans l'ensemble ^b	Carboplatine-paclitaxel (n = 589) Dans l'ensemble ^b
Affections sanguines ou lymphatiques^c		
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)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	283 (46,6)	128 (21,7)
Nausées	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)
Troubles généraux/liés à la voie d'administration		
Fatigue	87 (14,3)	219 (37,2)
Pyrexie	54 (8,9)	61 (10,4)
Infections et infestations		
Paronychie	82 (13,5)	0 0
Investigations		
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)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	117 (19,3)	235 (39,9)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Myalgie	47 (7,7)	186 (31,6)
Arthralgie	39 (6,4)	113 (19,2)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensitive périphérique	23 (3,8)	141 (23,9)
Hypoesthésie	21 (3,5)	154 (26,1)
Neuropathie périphérique	9 (1,5)	97 (16,5)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	88 (14,5)	108 (18,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	57 (9,4)	62 (10,5)

Tableau 2 Effets indésirables les 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 ^a	
	IRESSA à 250 mg (n = 607)	Carboplatine- paclitaxel (n = 589)
	Dans l'ensemble ^b	Dans l'ensemble ^b
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	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)

^a Pourcentages découlant du total des patients dans chaque groupe de traitement présentés 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.

^b «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.

^c 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 ≥ 3 (aggravations par rapport aux valeurs initiales seulement) qui sont survenus au cours de la période de traitement avec répartition aléatoire (tableau 3). On a signalé des cas d'éruptions cutanées/acné, de diarrhée et d'élévation des taux de transaminases hépatiques de grade CTC ≥ 3 à une incidence significativement plus élevée sur le plan statistique dans le volet IRESSA. Les événements liés à la neurotoxicité et les événements liés à la toxicité hématologique de grade CTC ≥ 3 (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie de grade CTC ≥ 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 gégitininib, 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 ^a	IRESSA à 250 mg (n = 607)		Carboplatine-paclitaxel (n = 589)		Valeur p ajustée ^b
	n	(%)	n	(%)	
Événements possiblement associés au géfitinib					
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 ≥ 3) ^c	57	(9,4)	6	(1,0)	< 0,0001
Événements possiblement associés à l'association carboplatine-paclitaxel					
Neurotoxicité	30	(4,9)	411	(69,8)	< 0,0001
Neutropénie (CTC ≥ 3) ^c	4	(0,7)	385	(65,4)	< 0,0001
Leucopénie (CTC ≥ 3) ^c	1	(0,2)	202	(34,3)	< 0,0001
Anémie (CTC ≥ 3) ^c	11	(1,8)	56	(9,5)	< 0,0001
Thrombocytopénie (CTC ≥ 3) ^c	5	(0,8)	29	(4,9)	0,0001

^a Les données sont dérivées des effets indésirables 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.

^b Valeur calculée utilisant la méthode de Westfall et Young, 1993.

^c Identifiée à partir des données d'analyses de laboratoire, étant donné que les résultats anormaux aux 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 asiatique. En outre, la fréquence de la pneumopathie interstitielle était semblable chez les patients d'origine asiatique 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 approché (RRA) ajusté 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 (RRA ajusté : 3,8; IC à 95 % : 1,9 à 7,7). Par la suite, ce risque avait diminué (RRA 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 rifampine (puissant inducteur du CYP 3A4) a réduit de 83 % l'aire sous la courbe des concentrations

plasmatiques du géfitinib en fonction du temps (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, rifampine, 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 H₂ 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 RIN et/ou des saignements sont survenus chez certains patients prenant de la warfarine durant un traitement par IRESSA. Le temps de Quick ou le RIN doit donc être vérifié régulièrement chez les patients sous warfarine.

Interactions médicament-médicament

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Métoprolol	↑ exposition au métoprolol de 35 %	Observation faite chez des patients cancéreux
Rifampine	↓ 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 supratherapeutiques

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse et d'autres inhibiteurs du CYP 3A4 pourraient réduire le métabolisme du géfitinib et en augmentent les concentrations plasmatiques.

Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis et les autres inducteurs du CYP 3A4 pourraient 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 ≤ 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.

Ajustement posologique en raison d'une toxicité

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) 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.

Effets indésirables de nature cutanée : Il est possible de prendre en charge efficacement les patients qui ont des effets 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers et MODE D'ACTION ET 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.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'IRESSA, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de l'oubli, pour autant que ce soit au moins 12 heures avant la prochaine dose prévue. S'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Dans 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 la gravité de certains effets indésirables, principalement la diarrhée et les éruptions cutanées.

Dans une étude, un nombre limité de patients ont été traités une fois par semaine avec des doses allant de 1500 mg à 3500 mg (17 patients au total / 3-4 patients par cohorte) et deux fois par semaine avec des doses allant de 1500 mg à 2000 mg (6 patients au total / 3 patients par cohorte). Dans cette étude, l'exposition à IRESSA (concentration plasmatique maximale [C_{max}] moyenne) a été environ 3 à 4 fois celle observée après de multiples administrations de la dose thérapeutique (c.-à-d. 250 mg par jour).

L'intervalle QTcB moyen a semblé augmenter d'environ 10 msec 3 heures après la dose chez 17 sujets recevant une dose hebdomadaire d'IRESSA. L'étude n'a pas été conçue comme une «étude approfondie de l'intervalle QTc» et les données sur le QTc devraient être traitées avec prudence. Aucun intervalle QTcB \geq 500 msec n'a été noté durant l'étude.

Les manifestations indésirables ont été surtout d'intensité légère à modérée et conformes au profil d'innocuité connue d'IRESSA. La fréquence de certaines manifestations indésirables, notamment les nausées, la diarrhée, les vomissements et la fatigue, ont semblé augmenter. Toutefois, les patients inscrits dans cette étude présentaient un cancer au stade terminal, accompagné de multiples facteurs de confusion liés aux maladies concomitantes. Deux des 6 patients appartenant à la cohorte traitée deux fois par semaine (un sujet de la cohorte 6 prenant 1500 mg deux fois par semaine; l'autre de la cohorte 7 prenant 2000 mg deux fois par semaine) ont présenté des augmentations du taux de bilirubine totale de grade 3; toutefois, ces hausses n'ont pas été rapportées comme manifestations indésirables. Ces deux patients avaient des métastases préexistantes au foie avant le début du traitement par le géfitinib.

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec IRESSA. Les effets indésirables associés à un surdosage doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique; la diarrhée grave doit notamment être traitée selon les recommandations cliniquement indiquées.

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

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

IRESSA (géfítinib) 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.

Résistance

La plupart des tumeurs de CPNPC porteuses d'une mutation sensibilisatrice du domaine kinase de l'EGFR finissent par présenter une résistance au traitement par IRESSA, et le délai médian avant la progression de la maladie est d'un an. Dans environ 60 % des cas, la résistance est associée à une mutation T790M secondaire, auquel cas les inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant la mutation T790M de l'EGFR peuvent être considérés comme une option thérapeutique subséquente. D'autres mécanismes potentiels de résistance ont été signalés après un traitement par des inhibiteurs de la signalisation de l'EGFR, y compris un signal de contournement comme l'amplification des gènes HER2 et MET et les mutations PIK3CA. Une transformation phénotypique au cancer du poumon à petites cellules a également été signalée dans 5 à 10 % des cas.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du géfítinib 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'ASC du géfítinib 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 géfítinib 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 (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 C_{max} était atteinte habituellement 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 l'albumine et l' α_1 -glycoprotéine acide sériques.

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-desméthylgéfítinib n'est pas produit en quantité détectable. Les gammes d'exposition au géfítinib observées dans les groupes de métaboliseurs rapides et lents étaient larges et se chevauchaient, mais l'exposition moyenne au géfítinib 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 effets indésirables sont liés à la dose et à l'exposition.

Élimination : La clairance plasmatique totale du géfítinib 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.

Cas particuliers et états pathologiques

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 géfítinib 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 géfítinib 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 géfítinib (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers).

Le géfítinib 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 géfítinib 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 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.

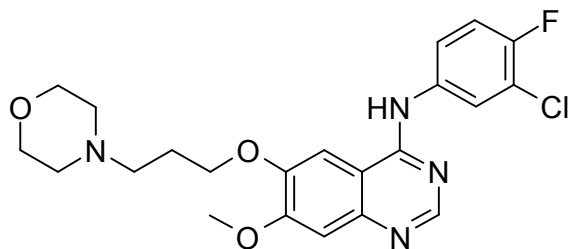
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

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 ₄ O 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 avait été égale ou inférieure à 10 paquets-années). Au total, 1217 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 SSP. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la SG, le taux de réponse objective (TRO) de la tumeur, l'innocuité, la qualité de vie et la diminution des symptômes. On n'a procédé à aucun ajustement statistique pour la multiplicité pour ce qui est des paramètres d'évaluation exploratoires et secondaires.

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)

Caractéristique	IRESSA à 250 mg (n = 609)		Carboplatine-paclitaxel (n = 608)	
Âge (ans)				
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	
Sexe (n [%])				
Homme	125	(20,5)	127	(20,9)
Femme	484	(79,5)	481	(79,1)
Race (n [%])^a				
Blanche	3	(0,5)	1	(0,2)
Asiatique	603	(99,0)	606	(99,7)
Autre	3	(0,5)	1	(0,2)
Groupe ethnique (n [%])				
Asiatique ^a	179	(29,4)	184	(30,3)
Chinois	314	(51,6)	304	(50,0)
Japonais	114	(18,7)	119	(19,6)
Autre ^b	2	(0,3)	1	(0,2)
Antécédents de tabagisme (n [%])				
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)
Indice fonctionnel selon l'OMS				
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)
Type de tumeur selon l'histologie				
Adénocarcinome	581	(95,4)	591	(97,2)
Carcinome broncho-alvéolaire	27	(4,4)	15	(2,5)
Inconnu ^c	1	(0,2)	2	(0,3)
État de la maladie (au moment de l'admission)				
Localement avancé	150	(24,6)	144	(23,7)
Métastatique	459	(75,4)	463	(76,2)
Inconnu	0	(0)	1	(0,2)
Temps écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire				
< 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)	
Classification du stade (au moment du diagnostic^d)				
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)
Présence de lésions				
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)

^a Patients appartenant à des groupes ethniques asiatiques autres que chinois et japonais.

^b Originaires de l'Inde (2 patients) et du Pendjab (1 patient).

^c 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.

^d 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 SSP dans la population ITT (intention de traiter) (voir le tableau 6), le rapport des risques instantanés (RRI) n'a pas été constant dans le temps, la probabilité de SSP de la maladie favorisant l'association chimiothérapeutique carboplatine-paclitaxel au cours des 6 premiers mois et IRESSA au cours des 16 mois suivants. Ce résultat est probablement attribuable aux différents effets d'IRESSA 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 appelés «patients présentant des tumeurs positives pour les 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 SSP a été significativement prolongée dans le groupe sous IRESSA par rapport à celui recevant l'association carboplatine-paclitaxel chez les patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR (n = 261, RRI 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 ayant des tumeurs négatives pour les mutations de l'EGFR (n = 176, RRI de 2,85; IC à 95 % : 2,05 à 3,98, p < 0,0001).

Le TRO chez les patients présentant des tumeurs positives pour les 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 (RRA de 2,75; IC à 95 % : 1,654 à 4,60, p = 0,0001). Le TRO chez les patients ayant des tumeurs négatives pour les mutations 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 (RRA de 0,04; IC à 95 % : 0,01 à 0,27, p = 0,0013).

Chez les patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR, un nombre significativement plus élevé de patients traités par IRESSA ont 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; score à la sous-échelle LCS [*Lung Cancer Subscale*] : 75,6 % contre 53,9 %, p = 0,0003). Chez les patients ayant des tumeurs négatives pour les mutations de l'EGFR, un nombre significativement plus élevé de patients traités par l'association carboplatine-paclitaxel ont 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).

On a procédé à une analyse de la SG après 954 décès (78 % à la date d'échéance de la collecte des données) dans toute la population de l'étude, de même que dans les sous-groupes selon le statut mutationnel de l'EGFR (p. ex. patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR et ceux ayant des tumeurs négatives pour les mutations de l'EGFR). Les résultats de ces analyses sont présentés au tableau 6, ainsi qu'aux figures 1 et 2.

Tableau 6 IPASS : Résultats de l'efficacité d'IRESSA par rapport à celle de l'association carboplatine-paclitaxel

Population ITT	n	Principal paramètre d'évaluation Survie sans progression ^a	Taux de réponse objective ^a	Survie globale ^a
Globalement	1217	RRI de 0,74 [0,65 à 0,85] 5,7 mois contre 5,8 mois p < 0,0001	43,0 % contre 32,2 % RRA de 1,59 [1,25 à 2,01] p = 0,0001	RRI de 0,90 [0,79 à 1,02] 18,8 mois contre 17,4 mois p = 0,1087
Mutation de l'EGFR : positive	261	RRI de 0,48 [0,36 à 0,64] 9,5 mois contre 6,3 mois p < 0,0001	71,2 % contre 47,3 % RRA de 2,75 [1,65 à 4,60] p = 0,0001	RRI de 1,00 [0,76 à 1,33] 21,6 mois contre 21,9 mois
Mutation de l'EGFR : négative	176	RRI de 2,85 [2,05 à 3,98] 1,5 mois contre 5,5 mois p < 0,0001	1,1 % contre 23,5 % RRA de 0,04 [0,01 à 0,27] p = 0,0013	RRI de 1,18 [0,86 à 1,63] 11,2 mois contre 12,7 mois

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

n Nombre de patients répartis de façon aléatoire.

RRI Rapport des risques instantanés (RRI < 1 en faveur d'IRESSA).

RRA Risque relatif approché (RRA > 1 en faveur d'IRESSA).

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier pour la SSP : sous-groupe présentant une mutation de l'EGFR

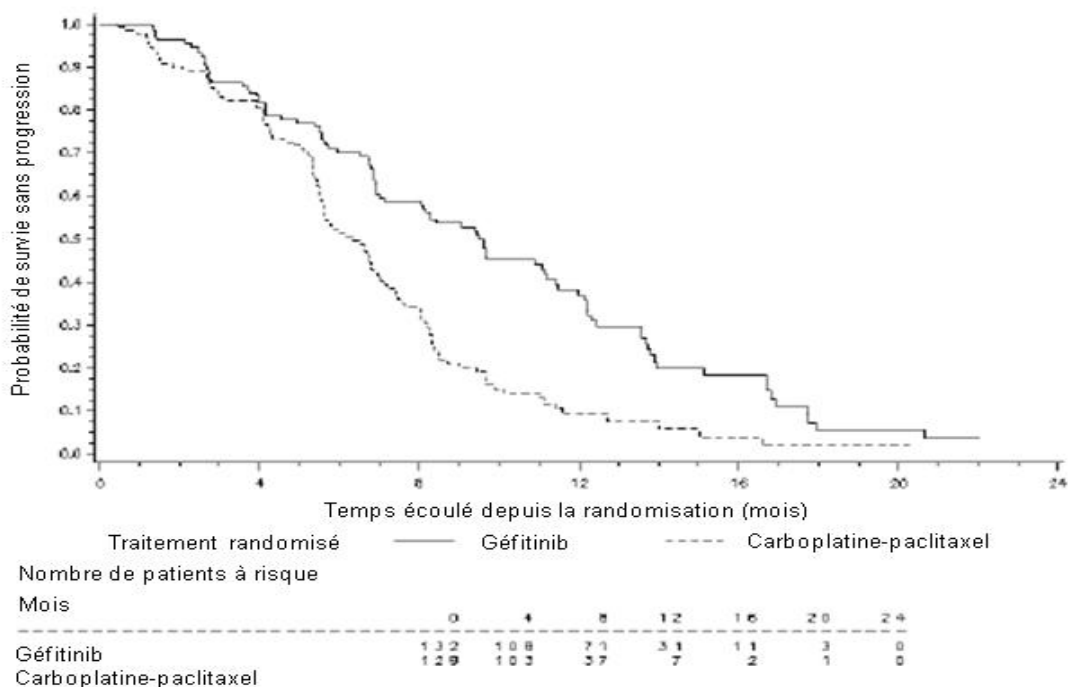
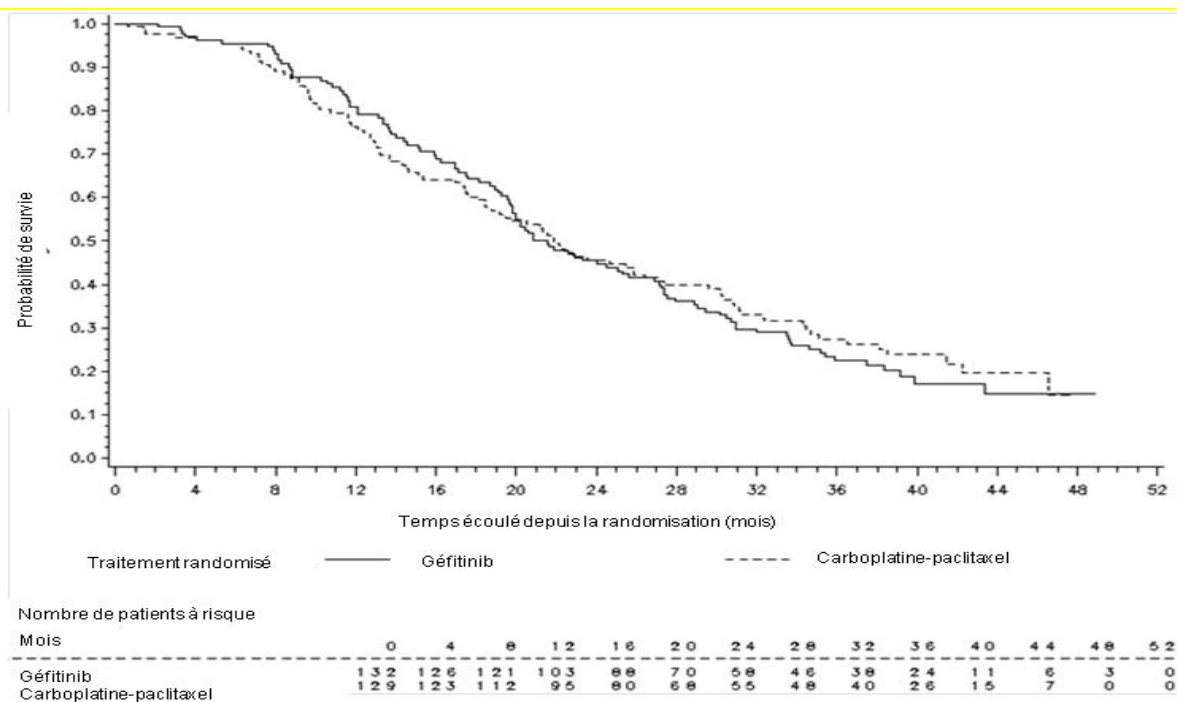


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier pour la SG : sous-groupe présentant une mutation de l'EGFR



Lorsqu'on tient compte des données sur la SG dans l'étude IPASS, il est important de noter que la majorité des patients ont reçu un traitement systémique additionnel après l'abandon du traitement randomisé de première intention, ce qui est susceptible de compliquer l'évaluation de l'effet du traitement par IRESSA. Parmi les patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR ayant été randomisés pour recevoir un traitement par IRESSA, 68 % se sont vus administrer une chimiothérapie à base de platine à un moment quelconque après l'abandon du traitement randomisé par IRESSA, et 64 % de ceux randomisés pour recevoir l'association carboplatine-paclitaxel ont pris un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR-TKI) à un moment quelconque après l'abandon du traitement par l'association carboplatine-paclitaxel.

Dans l'étude IPASS, on a effectué des analyses exploratoires de la SSP, du TRO et de la SG dans les sous-groupes, y compris des analyses *a posteriori* en fonction des sous-types de mutation de l'EGFR (délétions dans l'exon 19 et mutations dans l'exon 21, L858R) au sein du sous-groupe de patients présentant des tumeurs positives pour les mutations de l'EGFR. Aux fins de comparaison entre IRESSA et l'association carboplatine-paclitaxel, les données sur la SSP, le TRO et la SG ont été les suivantes chez les patients ayant des délétions dans l'exon 19 (n = 140 patients) : SSP : RRI = 0,38 (IC à 95 % : 0,26 à 0,56), TRO = 84,8 % vs 43,2 % [RRA = 7,23 (IC à 95 % : 3,19 à 16,37)] et SG : RRI = 0,79 (IC à 95 % : 0,54 à 1,15) (SG médiane de 27,2 mois vs 20,6 mois). Chez les patients ayant des mutations dans l'exon 21, L858R (n = 111 patients), les données étaient les suivantes : SSP : RRI = 0,55 (IC à 95 % : 0,35 à 0,87), TRO = 60,9 % vs 53,2 % [RRA = 1,41 (IC à 95 % : 0,65 à 3,05)] et SG : RRI = 1,44 (IC à 95 % : 0,90 à 2,30) (SG médiane de 18,7 mois vs 24,6 mois). L'étude n'a pas été conçue et n'avait pas la puissance pour évaluer les mesures différentielles de SSP, de TRO et de SG en fonction du sous-type de mutation. Par conséquent, les données doivent être interprétées avec prudence dans un tel contexte.

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 SSP (RRI de 0,16; IC à 95 % : 0,05 à 0,49, p = 0,0012) et de TRO (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 intention du CPNPC.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

In vitro

Dans le but d'évaluer son effet sur le courant potassique IKr, le géfitinib 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 CI_{50} de 1 mM. Des études sur des fibres de Purkinje de chien ont été entreprises pour examiner la capacité du géfitinib 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 géfitinib 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 le système 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 le système 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 géfitinib 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 liée au géfitinib 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. Chez l'humain, le géfitinib se lie à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide sériques.

Le géfitinib 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 géfitinib 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 géfitinib était métabolisé principalement par le CYP 3A4.

Pour toutes les espèces, les substances reliées au géfitinib 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 géfitinib est possible.

Chez le rat et le chien, le géfitinib 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 géfitinib chez des animaux et l'humain :

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

Paramètre	Rat ^a	Rate ^a	Chien ^b	Humain ^c
Cl (mL/min/kg)	42,0 à 25,2	23,6 à 16,1	10,6 à 16,1	11,9
V _{éq} (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

^a Valeurs tirées des études KKR008 et KPR055 respectivement

^b Valeurs tirées des études KKD009 et KPD050 respectivement

^c 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 géfitinib repose sur un programme habituel d'évaluation non clinique de l'innocuité pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

Après l'administration de géfitinib 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 minime 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 géfitinib 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 géfitinib 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 duodéal 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 : vomissements, 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 géfitinib 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 géfitinib. 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 géfitinib. 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^e jour chez le chien et la 9^e semaine chez le rat. Après l'administration de géfitinib 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. 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, les rats traités à cette dose présentaient 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.

Pouvoir cancérigène et pouvoir mutagène

L'activité génotoxique (mutagène) du géfitinib 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 géfitinib.

Une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérigène 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 cancérigène 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^e 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 géfitinib 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 géfitinib 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 géfitinib 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 géfitinib à une femme enceinte ou qui allaite pourrait causer des effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, Woodburn JR, Ashton SE, Curry BJ, Scarlett L, Henthorn L et 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. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V *et al.* Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2866-74.
11. 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.
12. 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.
13. 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. ASCO Meeting Abstracts 2009; 27: 8016.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Schiller J. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001;61(Suppl 1):3-13.
19. Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI et 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.

20. 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. Proceedings of the 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2005; Apr 16-20: Anaheim, United States (Abstract LB-6).
21. Yang J, Wu Y-L, Saijo N; Thongprasert S *et al.* Efficacy outcomes in first-line treatment of advanced NSCLC with gefitinib (G) v carboplatin/paclitaxel (C/P) by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gene-copy number score and by most common EGFR mutation subtypes - exploratory data from IPASS. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): 633, abs 9132.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS


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 cette notice; vous aurez peut-être besoin de le relire.

AU SUJET D'IRESSA

Raisons d'utiliser IRESSA :

IRESSA est utilisé 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) situés 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 déconseillé d'utiliser IRESSA :

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

Ingrédient médicamenteux :
géfitinib

Ingrédients non médicamenteux 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 administré 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 utilisé chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation de l'EGFR.

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

Des cas isolés d'insuffisance hépatique ont été signalés chez des patients qui prenaient IRESSA, et certains patients en sont décédés.

Des cas de perforation gastro-intestinale (trou dans la paroi de l'estomac ou de l'intestin), dont des cas mortels, ont été signalés chez des patients qui prenaient IRESSA.

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

- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint 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 êtes atteint 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 âgé, avez déjà présenté un ulcère gastro-intestinal, avez un cancer qui s'est propagé à l'intestin ou prenez des stéroïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors de l'usage d'IRESSA, on a signalé 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, rifampine, 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 faire analyser 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.

Surdose :

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 oubliée dès que vous constatez votre oubli, pour autant que ce soit au moins 12 heures avant la dose suivante 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 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 1000, mais chez moins de 1 patient sur 100) :

- Saignements inattendus si vous prenez de 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 1000, 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).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas
Effets secondaires fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 10 patients sur 100)	
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.	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Essoufflement grave ou aggravation soudaine de l'essoufflement pouvant s'accompagner de toux ou de fièvre. Certains patients prenant IRESSA présentent une inflammation des poumons appelée pneumopathie interstitielle, et certains patients en sont décédés.	√
Réactions allergiques, y compris l'enflure des lèvres et l'urticaire.	√
Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 1000, mais chez moins de 1 patient sur 100)	
Nouveaux problèmes aux yeux tels que douleur, rougeur, larmolement, sensibilité à la lumière 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.	√
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); certains patients en sont décédés.	√
Effets secondaires rares (susceptibles de survenir chez au moins 1 patient sur 10 000, mais chez moins de 1 patient sur 1000)	
Inflammation des vaisseaux sanguins au niveau de la peau. La peau peut sembler avoir des ecchymoses (bleus) ou des plaques d'éruption non blémessante.	√
Réactions cutanées graves, atteignant de grandes parties du 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 ressenti lors de la prise d'IRESSA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER IRESSA

Gardez IRESSA hors de la vue et de la portée 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.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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
- 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 (Ontario)
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^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer 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 la

notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS sur le site 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 préparée par :
AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4

IRESSA® et le logo d'AstraZeneca sont marques déposées du groupe AstraZeneca.

©AstraZeneca 2003 – 2017

Dernière révision : 25 septembre 2017