

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRESSA 250 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de géfitinib.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 163,5 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé contient 3,86 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimé).

Les comprimés sont bruns, ronds, biconvexes, gravés « IRESSA 250 » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IRESSA est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IRESSA doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La posologie recommandée d'IRESSA est de un comprimé de 250 mg une fois par jour. Si une dose a été oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient. S'il reste moins de 12 heures avant la prise de 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IRESSA n'ont pas été établies chez les enfants et chez les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du géfitinib dans l'indication du CBNPC dans la population pédiatrique.

Insuffisance hépatique

Les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C) suite à une cirrhose ont une augmentation des concentrations plasmatiques du géfitinib. Une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée. Les concentrations plasmatiques ne sont pas augmentées chez les patients qui ont une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des phosphatases alcalines ou de la bilirubine liées à des métastases hépatiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine > 20 ml/min. Des données limitées sont disponibles chez les patients avec une clairance de la créatinine ≤ 20 ml/min et une attention est requise chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge des patients (voir rubrique 5.2).

CYP2D6 métaboliseurs lents

Aucun ajustement spécifique de dose n'est recommandé chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseurs lents connus, mais une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée (voir rubrique 5.2).

Ajustement de la dose en fonction de la toxicité

Les patients présentant une diarrhée mal tolérée ou des réactions indésirables cutanées, peuvent être pris en charge efficacement par une courte interruption du traitement (jusqu'à 14 jours) suivie de sa reprise à la dose de 250 mg (voir rubrique 4.8). Pour les patients ne supportant pas le traitement après une interruption de la thérapie, le gécitinib doit être arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Mode d'administration

Le comprimé peut être pris par voie orale avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement vers la même heure. Le comprimé peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou si l'administration des comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée. Sans l'écraser, le comprimé doit être mis dans un demi verre d'eau. Le verre doit être remué de temps en temps jusqu'à dissolution du comprimé (cela peut prendre jusqu'à 20 minutes). La dispersion doit être bue immédiatement après dissolution totale (i.e. avant 60 minutes). Le verre doit être rincé avec un demi-verre d'eau qui doit aussi être bu. La dispersion peut être également administrée par sonde naso-gastrique ou par sonde de gastrostomie.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque l'utilisation d'IRESSA est envisagée en tant que traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que la mutation de l'EGFR à partir du tissu tumoral soit recherchée pour tous les patients. Si un échantillon de la tumeur n'est pas analysable, de l'ADN tumoral circulant (ADNct) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma) peut alors être utilisé.

Seul(s) un(des) test(s) robuste(s), fiable(s) et sensible(s), ayant démontré son/leur habilité à déterminer le statut de la mutation de l'EGFR au sein la tumeur ou de l'ADNct, doi(ven)t être utilisé(s) pour éviter les déterminations de faux négatifs ou de faux positifs (voir rubrique 5.1).

Affections pulmonaires interstitielles (API)

Des affections pulmonaires interstitielles (API), qui peuvent être aiguës dès le début, ont été observées chez 1,3% des patients traités par le gécitinib ; certains cas ont eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent une aggravation des symptômes respiratoires, tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par IRESSA doit être interrompu et le patient doit être examiné rapidement. En cas de confirmation d'une API, le traitement par IRESSA doit être arrêté et le patient pris en charge de manière appropriée.

Dans une étude pharmaco-épidémiologique japonaise cas-témoins chez 3159 patients ayant un CBNPC, sous géfitinib ou chimiothérapie, et suivis jusqu'à douze semaines, les facteurs de risque de survenue d'une API suivants (indépendamment du fait que le patient ait reçu IRESSA ou une chimiothérapie) ont été identifiés : tabagisme, indice de performance faible ($PS \geq 2$), des preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine ($\leq 50\%$), diagnostic récent de CBNPC (< 6 mois), pneumopathie interstitielle pré-existante, âge (≥ 55 ans) et pathologie cardiaque associ e. Une augmentation du risque d'API sous géfitinib par rapport à la chimiothérapie a été principalement observ e durant les 4 premières semaines de traitement (OR ajust e 3,8 ; 95% IC 1,9 à 7,7) ; au-delà le risque relatif était plus faible (OR ajust e 2,5 ; 95% IC 1,1   5,8). Sous IRESSA ou chimiothérapie, le risque de mortalité chez les patients ayant d evelopp e une API est plus  lev e chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : tabagisme, preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine ($\leq 50\%$), API pré-existante, âge (≥ 65 ans), et des zones étendues adhérentes à la plèvre ($\geq 50\%$).

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique

Des anomalies du bilan hépatique (incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la bilirubine) ont été observ es, se présentant peu fréquemment sous forme d'hépatite (voir rubrique 4.8). Il y a eu des cas isol es d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale. En cons equance, une surveillance régulière du bilan hépatique est recommand e. Le géfitinib devra être utilis e avec prudence en présence de modifications légères à mod er es de la fonction hépatique. L'arrêt du traitement devra être envisag e en cas de modifications s ev es.

Il a été observ e qu'une insuffisance hépatique li e à une cirrhose entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de géfitinib (voir rubrique 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du géfitinib et réduire les concentrations plasmatiques du géfitinib. Par conséquent, la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénitoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis/*Hypericum perforatum*) peut diminuer l'efficacité du traitement et doit être  vit e (voir rubrique 4.5).

Chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent, un traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du géfitinib.   l'initiation d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables chez ces patients doit être étroitement surveill e (voir rubrique 4.5).

Une  levation de l'INR (*International Normalised Ratio*) et/ou des épisodes hémorragiques ont été rapport es chez certains patients traités par la warfarine en association avec le géfitinib (voir rubrique 4.5). Chez les patients traités simultanément par la warfarine et le géfitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR doivent être régulièrement contr ol es.

Les médicaments qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique tels que les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2 peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent en diminuer l'efficacité. Les anti-acides pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproch e avec l'administration de géfitinib peuvent avoir un effet similaire (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les données des essais cliniques de phase II, avec utilisation concomittante du géfitinib et de vinorelbine, montrent que le géfitinib pourrait augmenter l'effet neutrop eniant de la vinorelbine.

Lactose

IRESSA contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies h ereditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

IRESSA contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi complémentaires

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical s'ils développent une diarrhée sévère ou persistante, des nausées, des vomissements ou une anorexie qui pourraient indirectement entraîner une déshydratation. Ces symptômes doivent être pris en charge selon l'état clinique (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou d'aggravation suggestifs d'une kératite tels que : inflammation de l'œil, larmolement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou un œil rouge doivent être immédiatement adressés à un ophtalmologiste.

Si un diagnostic de kératite ulcéraire est confirmé, le traitement par le gégifitinib doit être interrompu, et si les symptômes ne se résolvent pas ou si les symptômes réapparaissent à la réintroduction du gégifitinib, un arrêt définitif devra être envisagé.

Dans un essai de phase I/II évaluant l'utilisation du gégifitinib et de la radiothérapie dans une population pédiatrique, avec des patients nouvellement diagnostiqués avec une tumeur gliale cérébrale ou une tumeur gliale supratentorielle incomplètement réséquée, 4 cas (1 fatal) d'hémorragie du Système Nerveux Central (SNC) ont été rapportés parmi 45 enfants inclus. Dans le cadre d'un essai clinique avec gégifitinib en monothérapie, un autre cas d'hémorragie du SNC a été observé chez un enfant souffrant d'un épépendymome. Une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les patients adultes présentant un CBNPC et recevant du gégifitinib n'a pas été établie.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients prenant du gégifitinib. Dans la plupart des cas, elles étaient associées à d'autres facteurs de risque connus, incluant l'administration concomitante de médicaments tels que des stéroïdes ou des AINS, des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, l'âge, le tabagisme ou des métastases intestinales au niveau de la perforation.

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

Le métabolisme du gégifitinib se fait via l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (principalement) et via le CYP2D6.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du gégifitinib

Les études *in vitro* ont montré que le gégifitinib est un substrat de la p-glycoprotéine (P-gp). Les données disponibles ne suggèrent pas d'impact clinique de ce résultat *in vitro*.

Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du gégifitinib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (ex : kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, télithromycine) peut augmenter les concentrations plasmatiques du gégifitinib. L'augmentation peut avoir un effet clinique significatif puisque les effets indésirables sont liés à la dose et à la durée d'exposition. L'augmentation peut être plus élevée chez les patients avec un génotype métaboliseur lent du CYP2D6. Un traitement préalable avec l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) entraîne une augmentation de 80 % de l'aire sous la courbe moyenne du gégifitinib chez les volontaires sains. Dans les situations d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables du gégifitinib.

Il n'existe aucune donnée concernant un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP2D6, mais les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent entraîner une augmentation d'environ 2 fois des concentrations plasmatiques du gégifitinib chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (voir rubrique 5.2). Si un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 est initié, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib

Les substances qui ont une activité inductrice du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent diminuer l'efficacité du géfitinib. Un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (ex : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis / *Hypericum perforatum*)) doit être évité. Un traitement préalable avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) a entraîné une réduction de 83 % de l'aire sous la courbe moyenne chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Les substances qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent diminuer l'efficacité du géfitinib. De fortes doses d'anti-acides à courte durée d'action pourraient entraîner le même effet si pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de géfitinib. L'administration concomitante du géfitinib avec la ranitidine à une dose provoquant une élévation du pH gastrique ≥ 5 a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe moyenne de 47 % du géfitinib chez les volontaires sains (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Substances actives pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques altérées par le géfitinib

Des études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité à inhiber le CYP2D6. Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients, le géfitinib a été co-administré avec le métoprolol (substrat du CYP2D6). Cela a résulté en une augmentation de 35 % de l'exposition au métoprolol. Une telle augmentation pourrait potentiellement être significative pour les substrats du CYP2D6 avec un index thérapeutique étroit. Lorsque l'utilisation des substrats du CYP2D6 est envisagée en association avec le géfitinib, une modification de la dose du substrat du CYP2D6 doit être envisagée en particulier pour les produits présentant une fenêtre thérapeutique étroite.

In vitro, le géfitinib inhibe la protéine de transport BCRP, mais la signification clinique de ce résultat est inconnue.

Autres interactions potentielles

Une augmentation de l'INR et/ou des épisodes hémorragiques ont été décrits chez certains patients prenant de façon concomitante de la warfarine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas être enceintes pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du géfitinib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. IRESSA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si indispensable.

Allaitement

Le passage de géfitinib dans le lait maternel est inconnu. Le géfitinib et ses métabolites s'accumulent dans le lait maternel chez la rate allaitante (voir rubrique 5.3). Le géfitinib est contre-indiqué en cas d'allaitement; de ce fait, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par le géfitinib (voir rubrique 4.3).

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

Des cas d'asthénie ont été rapportés au cours du traitement avec le géfitinib. Par conséquent, les patients présentant ce symptôme devront être prudents lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans les données poolées des études cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2462 patients traités par IRESSA) les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20 % des patients, sont une diarrhée et des réactions cutanées (incluant éruption cutanée, acné, sécheresse cutanée et prurit). Les effets indésirables se manifestent habituellement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles. Environ 8 % des patients ont développé un effet indésirable sévère (Common Toxicity Criteria (CTC), grade 3 ou 4). Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement suite à un effet indésirable.

Des affections pulmonaires interstitielles (API) sont survenues chez 1,3 % des patients, souvent sévères (CTC grade 3-4). Des cas avec évolution fatale ont été rapportés.

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 est issu du programme de développement clinique du géfitinib et de l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables ont été classés par catégories de fréquence dans le tableau 1 dans la mesure du possible sur la base de l'incidence d'effets indésirables comparables rapportés dans la base de données regroupant les essais cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2462 patients traités par IRESSA).

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Effets indésirables par classes de systèmes d'organes et fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquents	Anorexie, légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)
Affections oculaires	Fréquents	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire*, généralement d'intensité légère (CTC grade 1)
	Peu fréquents	Érosion de la cornée, réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils Kératite (0,12%)
Affections vasculaires	Fréquents	Hémorragie, tels qu'épistaxis et hématurie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquents	Affections pulmonaires interstitielles (1,3 %), souvent sévères (CTC grade 3-4). Des cas d'évolution fatale ont été rapportés
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Diarrhée, généralement légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)

		Vomissements, généralement d'intensité légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)	
		Nausées, généralement d'intensité légère (CTC grade 1)	
		Stomatite, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1)	
	Fréquents	Déshydratation, secondaire à des diarrhées, nausées, vomissements ou anorexie	
		Bouche sèche*, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1)	
	Peu fréquents	Pancréatite	
Perforation gastro-intestinale			
Affections hépatobiliaires	Très fréquents	Augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), essentiellement légères à modérées	
	Fréquents	Augmentations de l'aspartate aminotransférase (ASAT), essentiellement légères à modérées	
		Augmentations de la bilirubine totale, essentiellement légères à modérées	
	Peu fréquents	Hépatite**	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquents	Réactions cutanées, généralement une éruption pustuleuse légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2), parfois démangeaisons avec sécheresse cutanée, incluant des fissures, sur une base érythémateuse	
		Fréquents	Affections unguéales
			Alopécie
	Peu fréquents	Réactions allergiques (1,1%), incluant des angioedèmes et de l'urticaire	
		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
	Rares	Eruptions bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquents	Augmentation asymptomatique de la créatininémie	
		Protéinurie	
		Cystite	
	Rares	Cystite hémorragique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquents	Asthénie, essentiellement légère (CTC grade 1)	
	Fréquents	Fièvre	

La fréquence des effets indésirables liée à des anomalies biologiques est basée sur la modification de 2 ou plus du grade CTC par rapport à la valeur initiale des patients d'après les normes du laboratoire.

* Cet effet indésirable peut être associé à d'autres situations cliniques à type de sécheresse (principalement des réactions cutanées) observées sous géfitinib.

** Cela inclut des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale.

Affections pulmonaires interstitielles (API)

Dans l'étude INTEREST, l'incidence rapportée des événements de type API était de 1,4 % (10 patients) dans le groupe géfitinib versus 1,1 % (8 patients) dans le groupe docétaxel. Un événement de type API a eu une issue fatale chez un patient ayant reçu du géfitinib.

Dans l'étude ISEL l'incidence des événements de type API dans la population globale de l'étude était approximativement de 1 % dans les deux bras de traitement. La majorité des événements de type API a été rapportée chez des patients d'origine asiatique et l'incidence des API chez ces patients recevant du géfitinib ou placebo, étaient d'environ 3 % et 4 % respectivement. Un événement de type affection pulmonaire interstitielle d'évolution fatale est survenue chez un patient sous placebo.

Dans une étude japonaise de surveillance post-commercialisation (3350 patients), le taux rapporté des événements de type affection pulmonaire interstitielle a été de 5,8 % chez des patients recevant du géfitinib. La proportion des événements de type API avec issue fatale étaient de 38,6 %.

Dans une étude clinique de phase III en ouvert (IPASS) chez 1217 patients, comparant IRESSA à une double chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel en première ligne de traitement chez des patients avec un cancer bronchique avancé non à petites cellules en Asie, l'incidence des événements de type API a été de 2,6 % dans le bras IRESSA versus 1,4 % dans le bras carboplatine/paclitaxel.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage du géfitinib. Toutefois, lors d'essais cliniques de Phase I, un nombre limité de patients a reçu des doses journalières pouvant atteindre 1000 mg. Il a été observé une augmentation de la fréquence et de la sévérité de certains effets indésirables, essentiellement de la diarrhée et de l'éruption cutanée. Les effets indésirables associés à un surdosage devront être traités symptomatiquement, en particulier la diarrhée sévère sera prise en charge en fonction des signes cliniques. Dans une étude, un nombre limité de patients ont été traités hebdomadairement avec des doses de 1500 mg à 3500 mg. Dans cette étude, l'exposition à IRESSA n'a pas augmenté avec l'augmentation de la dose, les événements indésirables étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée, et étaient en accord avec le profil de sécurité connu d'IRESSA.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplastiques, inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01EB01

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur (EGFR [HER1; ErbB1]) ont été identifiés comme des facteurs importants dans le processus de croissance cellulaire et de prolifération des cellules normales et cancéreuses. La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant les processus de métastases.

Le géfitinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR quelque soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

Les mutations activatrices de l'EGFR les plus fréquentes (délétions dans l'exon 19 ; L858R) confèrent des données de réponses robustes étayant la sensibilité au géfitinib ; par exemple une survie sans progression HR (IC à 95 %) de 0,489 (0,336 ; 0,710) pour le géfitinib versus doublet de chimiothérapie [WJTOG3405]. Les données de réponse du géfitinib sont plus rares chez les patients dont les tumeurs présentent les mutations les moins fréquentes ; les données disponibles indiquent que les mutations G719X, L861Q et S7681 ont un effet sensibilisant ; et que la mutation T790M seule ou des insertions dans l'exon 20 seules sont des mécanismes de résistance.

Résistance

Dans le CBNPC, la plupart des tumeurs qui présentent des mutations EGFR kinase activatrices vont développer une résistance au traitement par IRESSA, avec un temps médian jusqu'à progression de la maladie d'une durée d'un an. Dans environ 60 % des cas, la résistance est associée à l'apparition d'une mutation secondaire : T790M pour laquelle un traitement par les ITKs EGFR ciblant cette mutation peut être envisagé comme possibilité de ligne de traitement suivante. Les autres mécanismes potentiels de résistance qui ont été rapportés après le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR incluent : contournement du signal telles que les amplifications de gène HER2 et MET et les mutations PIK3CA. Un changement phénotypique en cancer du poumon à petites cellules a aussi été rapporté dans 5 à 10 % des cas.

ADN tumoral circulant (ADNct)

Dans l'étude IFUM, le statut de la mutation a été évalué sur des échantillons de tumeur et d'ADNct obtenus à partir du plasma, en utilisant le kit TheraScreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Des échantillons provenant à la fois d'ADNct et de tumeur ont été analysables pour 652 patients sur les 1060 sélectionnés. Le taux de réponse objective (RO) chez les patients pour lesquels la mutation était positive dans la tumeur et dans l'ADNct était de 77 % (IC à 95 % : 66 % à 86 %) et chez ceux dont seule la mutation dans la tumeur était positive, le taux de RO était de 60 % (IC à 95 % : 44 % à 74 %).

Tableau 2 : Résumé du statut initial de la mutation pour les échantillons de tumeur et d'ADNct chez tous les patients sélectionnés pour lesquels les deux échantillons étaient analysables.

Mesure	Définition	Taux IFUM (IC) %	IFUM N
Sensibilité	Proportion de tumeur M+ qui sont M+ par ADNct	65,7 (55,8 ; 74,7)	105
Spécificité	Proportion de tumeur M- qui sont M- par ADNct	99,8 (99,0 ; 100,0)	547

Ces données sont cohérentes avec l'analyse exploratoire prévue dans les sous-groupes de patients Japonais dans l'étude IPASS (Goto 2012). Dans cette étude, l'ADNct obtenu à partir du sérum, et non à partir du plasma, a été utilisé pour l'analyse de la mutation de l'EGFR à l'aide du kit EGFR Mutation Test (DxS) (N=86). Dans cette étude, la sensibilité était de 43,1 %, et la spécificité de 100 %.

Efficacité et sécurité cliniques

Première ligne de traitement

L'étude clinique IPASS de phase III en première ligne, randomisée, a été réalisée en Asie¹ chez des patients présentant un CBNPC avancé (stade IIIB ou IV), avec une histologie de type adénocarcinome, anciens fumeurs légers (arrêt ≥ 15 ans et moins de 10 paquets-années) ou non fumeurs (voir tableau 3).

¹ Chine, Hong Kong, Indonésie, Japon, Malaisie, Philippines, Singapour, Taïwan et Thaïlande.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité du géfitinib versus carboplatine/paclitaxel dans l'étude IPASS

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95 % de la différence entre les traitements ^a	Critère principal Survie sans progression (SSP) ^{a,b}	Survie globale ^{a,b}
Totale	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 % ; 16,1 %]	HR 0,74 [0,65 ; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79 ; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
EGFR muté	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 % ; 34,9 %]	HR 0,48 [0,36 ; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76 ; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR non muté	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 % ; -13,3 %]	HR 2,85 [2,05 ; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86 ; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR mutation inconnue	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 % ; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 à 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 à 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

a Les données fournies comparent IRESSA à carboplatine/paclitaxel.

b “m” correspond à la médiane en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 95 %

N Nombre de patients randomisés.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 en faveur d’IRESSA)

Les résultats de qualité de vie diffèrent selon le statut de la mutation de l’EGFR. Chez les patients avec mutation de l’EGFR, les patients traités par IRESSA ont une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes du cancer pulmonaire versus carboplatine/paclitaxel (voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats de qualité de vie pour le géfitinib versus carboplatine/paclitaxel dans l’étude IPASS

Population	N	FACT-L QdV taux d’amélioration ^a %	LCS taux d’amélioration des symptômes ^a %
Totale	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
EGFR muté	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
EGFR non muté	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

Les résultats de l’index TOI (Trial Outcome Index) étaient en cohérence avec les données du FACT-L et du LCS

a Les données fournies comparent IRESSA à carboplatine/paclitaxel

N Nombre de patients évaluable pour les analyses de la qualité de vie

QdV Qualité de vie

FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung) Évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer du poumon

LCS (Lung Cancer Subscale) Échelle d’évaluation du cancer du poumon

Dans l'étude IPASS, IRESSA a démontré une supériorité sur la SSP, le taux de RO, la QdV et le soulagement symptomatique sans différence significative pour la survie globale par rapport au carboplatine/paclitaxel chez des patients non préalablement traités, présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentaient des mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR.

Patients préalablement traités

L'étude clinique randomisée de phase III INTEREST a été conduite chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans la population totale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le géfitinib et le docetaxel (75 mg/m²) pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité pour le géfitinib versus docetaxel dans l'étude INTEREST

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95% de la différence entre les traitements ^a	Survie sans progression ^{ab}	Critère principal survie globale ^{ab}
Totale	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5% ; 4,5%]	HR 1,04 [0,93 ; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905 ; 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR muté	44	42,1% vs 21,1% [-8,2% ; 46,0%]	HR 0,16 [0,05 ; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41 ; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR non muté	253	6,6% vs 9,8% [-10,5% ; 4,4%]	HR 1,24 [0,94 ; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78 ; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiatiques ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1% ; 19,2%]	HR 0,83 [0,64 ; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80 ; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Non-Asiatiques	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3% ; 2,0%]	HR 1,12 [0,98 ; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89 ; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a Les données fournies comparent IRESSA à docetaxel.

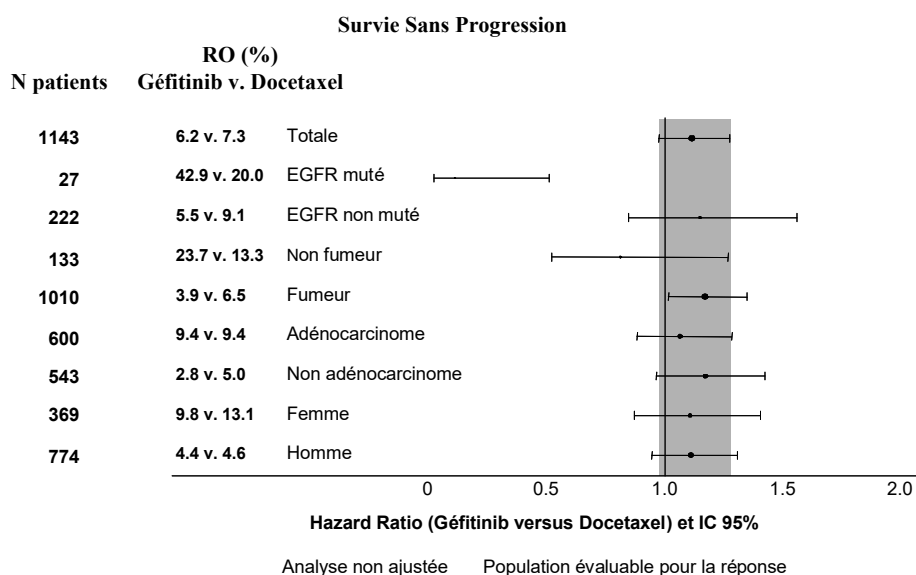
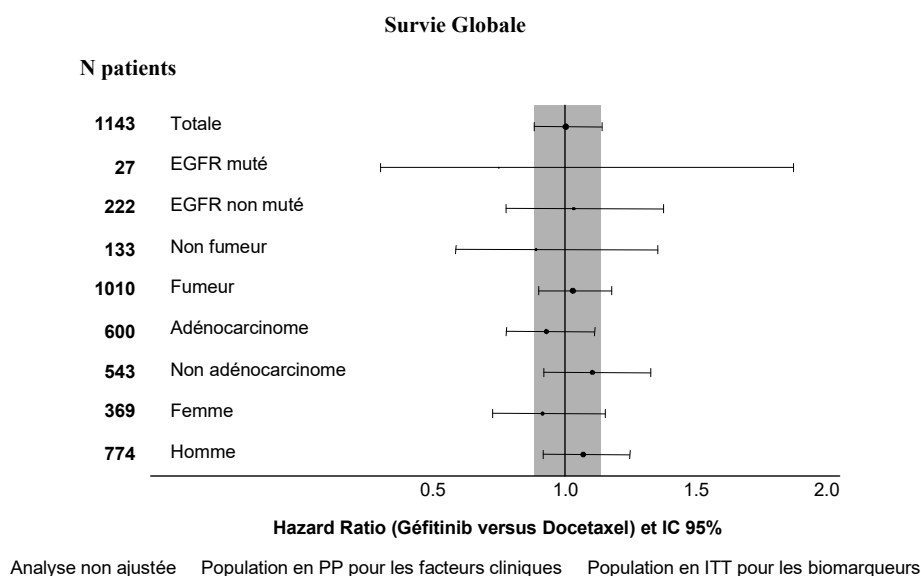
b "m" correspond aux médianes en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 96% pour la survie globale de la population totale ou sinon un HR avec un intervalle de confiance à 95% pour les autres paramètres.

c Intervalle de confiance intégralement en dessous de la borne de non infériorité de 1,154

N Nombre de patients randomisés.

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

Figures 1 et 2 : Résultats d'efficacité du sous groupe des patients non asiatiques dans l'étude IINTEREST (N patients = Nombre de patients randomisés)



L'étude clinique randomisée de phase III ISEL a été réalisée chez des patients ayant un CBNPC à un stade avancé qui avaient reçu préalablement une ou plusieurs lignes de chimiothérapie et étaient réfractaires ou intolérants à leur dernier traitement. Géfitinib plus traitement symptomatique optimal (*Best Supportive Care*) a été comparé au placebo plus traitement symptomatique optimal. IRESSA n'a pas prolongé la survie dans la population globale. Les résultats de survie diffèrent suivant le statut fumeur et l'origine ethnique (voir tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité pour le géfitinib versus placebo dans l'étude ISEL

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95% de la différence entre les traitements ^a	Temps jusqu'à échec du traitement ^{ab}	Critère principal survie globale ^{abc}
Totale	1692	8,0% vs 1,3% [4,7% ; 8,8%]	HR 0,82 [0,73 ; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77 ; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
EGFR muté	26	37,5% vs 0% [-15,1% ; 61,4%]	HR 0,79 [0,20 ; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NA vs 4,3 m
EGFR non muté	189	2,6% vs 0% [-5,6% ; 7,3%]	HR 1,10 [0,78 ; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79 ; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Non fumeur	375	18,1% vs 0% [12,3% ; 24,0%]	HR 0,55 [0,42 ; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49 ; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Fumeur	1317	5,3% vs 1,6% [1,4% ; 5,7%]	HR 0,89 [0,78 ; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79 ; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiatique ^d	342	12,4% vs 2,1% [4,0% ; 15,8%]	HR 0,69 [0,52 ; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48 ; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Non asiatique	1350	6,8% vs 1,0% [3,5% ; 7,9%]	HR 0,86 [0,76 ; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80 ; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

a Les données fournies comparent IRESSA au placebo.

b "m" correspond aux médianes en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 95%

c Test du log-rank stratifié pour la population totale, sinon utilisation du modèle de cox à hasards proportionnels

d L'origine asiatique exclut les patients d'origine indienne et se base sur l'origine raciale d'un groupe de patients et non nécessairement son lieu de naissance

N Nombre de patients randomisés.

NC Non calculé – pour le HR de la survie globale si le nombre d'événements est trop faible

NA Non atteint

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

L'étude IFUM était une étude à bras unique, multicentrique, menée chez des patients caucasiens (n=106) présentant un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR, ayant pour but de confirmer que l'activité du géfitinib est similaire dans les populations caucasiennes et asiatiques. Le taux de RO, basé sur l'évaluation de l'investigateur, était de 70% et la médiane de survie sans progression était de 9,7 mois. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude IPASS.

Statut de la mutation de l'EGFR et caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques du patient telles que le statut non fumeur, une histologie de type adénocarcinome et le sexe féminin, sont des facteurs prédictifs indépendants de la présence d'une mutation de l'EGFR dans une analyse multivariée chez 786 patients caucasiens à partir des études réalisées avec le géfitinib* (voir tableau 7). Les patients asiatiques ont aussi une incidence plus élevée de tumeurs avec une mutation de l'EGFR.

Tableau 7 : Résumé de l'analyse multivariée par régression logistique pour l'identification des facteurs prédictifs indépendants de la présence de la mutation de l'EGFR chez 786 patients caucasiens*

Facteurs prédictifs de la présence de la mutation EGFR	Valeur de p	Odds Ratio de la présence de la mutation EGFR	Valeur prédictive (9,5 % de la population totale présente la mutation de l'EGFR (M+))
Tabagisme	<0,0001	6,5 fois plus élevé chez les non fumeurs que chez les fumeurs	28/70 (40%) des non fumeurs sont mutés (M+) 47/716 (7%) des fumeurs sont mutés (M+)
Histologie	<0,0001	4,4 fois plus élevé chez les adénocarcinomes que chez les non-adénocarcinomes	63/396 (16%) des patients avec une histologie de type adénocarcinome sont mutés (M+) 12/390 (3%) des patients avec une histologie de type non-adénocarcinome sont mutés (M+)
Sexe	0,0397	1,7 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes	40/235 (17%) des femmes sont mutées (M+) 35/551 (6%) des hommes sont mutés (M+)

*à partir des études suivantes : INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale du géfitinib, l'absorption est modérément lente et le pic des concentrations plasmatiques de géfitinib est généralement atteint en 3 à 7 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 59% chez les patients cancéreux. La prise de nourriture est sans effet significatif sur l'exposition au géfitinib. Dans un essai réalisé auprès de volontaires sains dont le pH gastrique a été maintenu au-dessus de 5, l'exposition au géfitinib a été réduite de 47%, vraisemblablement liée à une solubilité réduite du géfitinib dans l'estomac (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Distribution

Le géfitinib présente un volume de distribution moyen à l'équilibre de 1400 l, témoignant d'une diffusion tissulaire importante. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90%. Le géfitinib se lie à l'albumine sérique et à l' α_1 -glycoprotéine acide.

Les données *in vitro* montre que le géfitinib est un substrat de la protéine de transport membranaire Pg-p.

Biotransformation

Les données *in vitro* montrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont les principaux iso-enzymes du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme oxydatif du géfitinib.

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité d'inhibition du CYP2D6. Le géfitinib n'a montré chez l'animal aucun effet d'induction enzymatique et aucune inhibition significative de toute autre enzyme du cytochrome P450 (*in vitro*).

Chez l'homme, le géfitinib est fortement métabolisé. Cinq métabolites ont été complètement identifiés dans les excréments et 8 métabolites dans le plasma. Le métabolite principal identifié est l'O-desméthyl géfitinib dont le pouvoir inhibiteur de la prolifération cellulaire stimulée par l'EGFR s'avère 14 fois moins puissant que celui du géfitinib et il n'a pas d'effet inhibiteur sur la croissance de la cellule tumorale chez la souris. Par conséquent, sa contribution à l'activité clinique du géfitinib est donc peu probable.

Il a été montré *in vitro* que l'O-desméthyl géfitinib est produit via le CYP2D6. Le rôle du CYP2D6 dans la clairance métabolique du géfitinib a été évalué dans un essai clinique chez des volontaires sains génotypés pour le statut CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents, il n'a pas été observé de production mesurable d'O-desméthyl géfitinib. Les spectres d'exposition du géfitinib obtenus à la fois chez les métaboliseurs lents et rapides étaient larges et se chevauchaient, mais la moyenne de l'exposition du géfitinib est 2 fois plus élevée dans le groupe des métaboliseurs lents. Les moyennes les plus hautes des expositions susceptibles d'être atteintes chez les patients sans activité du CYP 2D6 pourraient être cliniquement significatives, sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition.

Élimination

Le géfitinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces, avec une élimination rénale du géfitinib et de ses métabolites qui représente moins de 4 % de la dose administrée.

La clairance plasmatique totale du géfitinib est de l'ordre de 500 ml/min et la demi-vie terminale moyenne est de 41 heures chez les patients cancéreux. L'administration de géfitinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur de 2 à 8 avec un état d'équilibre atteint après 7 à 10 doses. À l'état d'équilibre, les concentrations dans le plasma circulant se maintiennent dans les limites d'un facteur de 2 à 3 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Populations particulières

D'après les analyses de pharmacocinétique de données de population réalisées chez des patients cancéreux, aucune relation n'a été identifiée entre la concentration prévisible à l'équilibre et l'âge des patients, le poids, le sexe, l'origine ethnique ou la clairance de la créatinine (au-dessus de 20 ml/min).

Insuffisance hépatique

Dans une étude clinique de phase I, ouverte, à la dose unique de 250 mg de géfitinib, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère liée à une cirrhose (suivant la classification de Child-Pugh), il y a eu une augmentation de l'exposition dans tous ces groupes par rapport au sujet sain. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, une augmentation moyenne de 3,1 fois de l'exposition au géfitinib a été observée.

Aucun de ces patients n'avait un cancer, tous avaient une cirrhose et quelques uns avaient une hépatite. Cette augmentation pourrait être cliniquement significative sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition au géfitinib.

Le géfitinib a été évalué dans un essai clinique chez 41 patients présentant une tumeur solide, avec une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classée selon le grade CTC à l'inclusion pour l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine) due à des métastases hépatiques. Suite à une administration quotidienne de 250 mg de géfitinib, le temps d'atteinte à l'état d'équilibre, la clairance plasmatique totale (C_{maxSS}) et l'exposition à l'équilibre (ASC_{24SS}) ont été similaires dans les groupes présentant une insuffisance hépatique modérée et une fonction hépatique normale. Les données de 4 patients avec une insuffisance hépatique sévère liée à la présence de métastases hépatiques suggèrent que les expositions à l'état d'équilibre sont également similaires à celles des patients à fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez l'animal à des doses équivalentes à celles d'une exposition clinique et avec un impact possible au niveau clinique sont les suivantes :

- Atrophie de l'épithélium de la cornée et translucidité cornéale
- Nécrose papillaire rénale
- Nécrose hépatocellulaire et infiltration des sinusoides par des macrophages à coloration éosinophile.

Les données non cliniques (*in vitro*) indiquent que le géfitinib a un potentiel d'inhibition du processus de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (par exemple l'intervalle QT). L'expérience clinique n'a pas montré de relation causale entre la prolongation du QT et le géfitinib.

Une diminution de la fertilité chez la rate a été observée à la dose de 20 mg/kg/jour.

Des études publiées ont montré que, chez les souris génétiquement modifiées, une absence d'expression de l'EGFR entraîne une anomalie du développement liée à une immaturité épithéliale sur une variété d'organes dont la peau, le tractus gastro-intestinal et les poumons. Lors de l'administration du géfitinib au cours de l'organogénèse, il n'y a eu aucun effet sur le développement embryo-foetal chez le rat à la plus haute dose (30 mg/kg/jour). Cependant chez le lapin, il y a eu une diminution des poids des fœtus à la dose de 20 mg/kg/jour et au delà. Aucune malformation induite par le géfitinib n'a été rapportée chez les espèces étudiées. Lors de l'administration chez la rate au cours de la gestation et de la mise bas, il y a eu une diminution de la survie de la portée à la dose de 20 mg/kg/ jour.

Après administration orale du géfitinib marqué au C-14 à des rates allaitantes 14 jours post-partum, les concentrations de la radioactivité dans le lait étaient 11 à 19 fois plus élevées que dans le sang.

Le géfitinib n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat a montré une petite mais significative augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez le rat mâle et femelle et des hémangiosarcomes des ganglions lymphatiques mésentériques chez la rate à la plus haute dose (10 mg/kg/jour) seulement. Les adénomes hépatocellulaires ont été également observés dans une étude de carcinogénécité de 2 ans chez la souris ; cette étude a montré une petite augmentation de l'incidence de ce résultat chez la souris mâle à la demi dose, et à la fois chez la souris mâle et femelle à la dose la plus élevée. Ces effets ont atteint le seuil de significativité chez la souris femelle mais non chez le mâle. Les doses sans effet utilisées chez la souris et le rat ne correspondaient pas aux doses utilisées en clinique. La signification clinique de ces observations est inconnue.

Les résultats d'une étude *in vitro* de phototoxicité ont montré que le géfitinib peut avoir un potentiel phototoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique
Povidone (K29-32) (E1201)
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)
Macrogol 300

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/Aluminium pré-découpées de 10 comprimés ou plaquettes PVC/Aluminium non pré-découpées de 10 comprimés.

Les trois plaquettes enveloppées dans un film en aluminium sont dans un étui.

Emballage de 30 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/526/001 plaquette perforée

EU/1/09/526/002 plaquette non perforée

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 juin 2009

Date de dernier renouvellement : 23 avril 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
United-Kingdom

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE OU D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURS pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRESSA 250 mg, comprimés pelliculés
géfitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 250 mg de géfitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium, voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/526/001 plaquette perforée

EU/1/09/526/002 plaquette non perforée

13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

iressa

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE/SACHET ALUMINIUM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRESSA 250 mg, comprimés
géfitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

IRESSA 250 mg, comprimés pelliculés géfitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce qu'IRESSA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre IRESSA
3. Comment prendre IRESSA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IRESSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IRESSA et dans quel cas est-il utilisé

IRESSA contient la substance active géfitinib qui bloque une protéine appelée « récepteur du facteur de croissance épidermique » (EGFR). Cette protéine est impliquée dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

IRESSA est utilisé pour traiter chez les adultes le cancer du poumon non à petites cellules. Ce cancer est une maladie au cours de laquelle des cellules malignes (cancer) se développent dans les tissus pulmonaires.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre IRESSA

Ne prenez jamais IRESSA

- si vous êtes allergique au géfitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Ce que contient IRESSA »)
- si vous allaitez.

Avertissement et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre IRESSA

- si vous avez déjà eu d'autres problèmes pulmonaires. Certains problèmes pulmonaires peuvent s'aggraver pendant le traitement par IRESSA.
- si vous avez déjà eu des problèmes avec votre foie.

Enfants et adolescents

IRESSA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et IRESSA

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin ou votre pharmacien doit en particulier savoir si vous prenez un des médicaments suivants :

- Phénytoïne ou carbamazépine (pour l'épilepsie).
- Rifampicine (pour la tuberculose).
- Itraconazole (pour des affections fongiques).
- Barbituriques (médicament utilisé pour des problèmes de sommeil).
- Des remèdes à base de plantes contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum*, pour la dépression et l'anxiété).
- Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2 et anti-acides (pour les ulcères, les indigestions, les brûlures d'estomac et pour diminuer l'acidité de l'estomac).

Ces médicaments peuvent affecter l'activité d'IRESSA.

- Warfarine (un anticoagulant oral destiné à prévenir la formation de caillots sanguins). Si vous prenez un médicament contenant cette substance active, il se peut que votre médecin vous demande de faire plus souvent un examen sanguin.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, ou si vous avez un doute, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre IRESSA.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Il est recommandé que vous évitiez d'être enceinte pendant le traitement par IRESSA car IRESSA peut être dangereux pour votre bébé.

Ne prenez pas IRESSA si vous allaitez. Il en va de la sécurité de votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des signes de faiblesse pendant votre traitement par Iressa. Dans ce cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

IRESSA contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

IRESSA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre IRESSA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est de un comprimé à 250 mg par jour.
- Prenez le comprimé chaque jour à peu près au même moment.
- Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans aliments.
- Ne prenez pas d'anti-acides (pour diminuer le taux d'acidité de votre estomac) 2 heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'IRESSA.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, il peut être dissout dans un demi verre d'eau plate (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée. N'écrasez pas le comprimé. Remuez jusqu'à dissolution du comprimé. Cela peut prendre jusqu'à 20 minutes. Buvez le liquide en une fois. Pour être sûr que vous avez bu tout le médicament, rincez correctement le verre avec un demi-verre d'eau et buvez-le.

Si vous avez pris plus d'IRESSA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, avertissez aussitôt votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre IRESSA

Si vous oubliez de prendre un comprimé, en fonction du temps restant jusqu'à la dose suivante, il convient de :

- S'il reste 12 heures ou plus avant la prise de la dose suivante : prendre le comprimé que vous avez oublié dès que vous vous en rendez compte. Puis prendre la dose suivante comme prévu.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante : ne pas prendre le comprimé que vous avez oublié. Puis prendre le comprimé suivant comme prévu.

Ne prenez pas une double dose (deux comprimés en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- Réactions allergiques (fréquentes), en particulier si les symptômes incluent un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des difficultés pour avaler, de l'urticaire et des difficultés pour respirer.
- Essoufflement important ou aggravation soudaine d'un essoufflement, éventuellement avec toux ou fièvre. Cela peut signifier que vous avez une inflammation des poumons, appelée « affection pulmonaire interstitielle ». Cela peut concerner environ 1 patient sur 100 prenant IRESSA et peut mettre en danger votre vie.
- Réactions cutanées sévères (rares) s'étendant sur des surfaces importantes de votre corps. Les signes peuvent comprendre rougeur, douleur, ulcérations, cloques et décollement de la peau. Les lèvres, le nez, les yeux et les parties génitales peuvent aussi être atteints.
- Déshydratation (fréquente) suite à une diarrhée sévère ou persistante, des vomissements, des nausées (envie de vomir) ou une perte d'appétit.
- Troubles oculaires (peu fréquents), tels que douleur, rougeur, yeux larmoyants, sensibilité à la lumière, troubles de la vision ou pousse de cils incarnés. Ceci peut signifier que vous avez une ulcération de la surface de l'œil (cornée).

Si vous constatez l'un des effets indésirables suivants, informez-en votre médecin dès que possible:

Très fréquents: peuvent affecter plus de 1 personne sur 10

- Diarrhée
- Vomissements
- Nausées
- Réactions cutanées de type éruption acnéiforme, accompagnées parfois de démangeaisons avec sécheresse et/ou crevasse cutanée
- Perte d'appétit
- Faiblesse
- Bouche rouge ou douloureuse
- Augmentation d'une enzyme hépatique appelée alanine aminotransférase lors d'un bilan sanguin ; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter IRESSA.

Fréquents: peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Bouche sèche

- Sécheresse oculaire, yeux rouges ou avec démangeaison
- Paupières rouges et douloureuses
- Problèmes au niveau des ongles
- Perte de cheveux
- Fièvre
- Saignement (tel que saignement du nez ou sang dans vos urines)
- Protéines dans vos urines (révélées par un test urinaire)
- Augmentation de la bilirubine ou d'une autre enzyme hépatique appelée aspartate aminotransférase lors d'un bilan sanguin ; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter IRESSA.
- Augmentation du taux de créatinine lors d'un bilan sanguin (en relation avec la fonction rénale)
- Cystite (sensation de brûlure lors des mictions et besoin fréquent et urgent d'uriner)

Peu fréquents: peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Inflammation du pancréas. Les signes comprennent une douleur très forte dans la partie haute de la zone de l'estomac, des nausées et des vomissements sévères.
- Inflammation du foie. Les symptômes peuvent inclure une sensation générale de malaise, avec ou sans jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux). Cet effet indésirable est peu fréquent, cependant certains patients en sont décédés.
- Perforation gastro-intestinale
- Réaction cutanée au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds incluant des picotements, de l'engourdissement, une douleur, un gonflement ou des rougeurs (connu sous le nom de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome main-pied).

Rares: peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1000

- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau. Cela peut prendre l'apparence de bleus ou de zones d'éruptions cutanées dont la coloration ne disparaît pas à la pression.
- Cystite hémorragique (sensation de brûlure lors des mictions et besoin fréquent et urgent d'uriner avec présence de sang dans l'urine)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IRESSA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette et le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IRESSA

- La substance active est le géfitinib. Chaque comprimé contient 250 mg de géfitinib.
- Les autres composants (excipients) sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, povidone (K29-32) (E1201), laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose (E464), macrogol 300, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce qu'IRESSA et contenu de l'emballage extérieur

IRESSA se présente sous la forme d'un comprimé brun et rond, gravé « IRESSA 250 » sur une face et lisse sur l'autre.

IRESSA est présenté en étui de 30 comprimés. La plaquette peut être pré-d coup e ou non pré-d coup e.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
G rtunav gen
SE-152 57 Södertälje
Suède

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

lgaria

strazeneka lgaria EOOD
Tel.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

esk  republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>