

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **TAGRISSO^{MC}**

comprimés d'osimertinib

40 mg et 80 mg d'osimertinib sous forme de mésylate d'osimertinib

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

TAGRISSO (osimertinib), indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ayant progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR, a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Un test validé est requis pour vérifier la présence de la mutation T790M de l'EGFR avant le traitement. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. *Pour obtenir de plus amples renseignements sur TAGRISSO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
Canada L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction : 5 juillet 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 188171

TAGRISSO^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou l'ensemble de ses indications.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'homologation accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique **prometteuses** après examen du dossier par Santé Canada.

Les produits ayant reçu un AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une affection grave, mettant la vie en danger ou gravement débilante. Ces produits de grande qualité ont fait preuve de bienfaits prometteurs et leur sécurité d'emploi, après l'évaluation des bienfaits et des risques, est acceptable. En outre, ils comblent une lacune médicale grave au Canada ou ont permis une amélioration importante du profil bienfait/risque par rapport aux traitements existants. Santé Canada permet l'accès à ce produit à la condition que la compagnie procède, dans des délais entendus, à des essais cliniques plus approfondis afin de confirmer les bienfaits attendus.

En quoi cette monographie diffère-t-elle des autres?

La monographie suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections précisant en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont indiquées par le symbole «AC-C» dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Études cliniques.

Déclaration des effets indésirables et nouvelle publication de la monographie

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bienfait clinique escompté du produit. À ce moment-là et conformément à la politique sur les Avis de conformité avec conditions, les conditions associées à l'autorisation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

MONOGRAPHIE.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ÉTUDES CLINIQUES.....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	38
TOXICOLOGIE.....	39
RÉFÉRENCES.....	40
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	41

ⓍTAGRISSO^{MC}

comprimés d'osimertinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

TAGRISSO (osimertinib), indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ayant progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR, a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Un test validé est requis pour vérifier la présence de la mutation T790M de l'EGFR avant le traitement. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. *Pour obtenir de plus amples renseignements sur TAGRISSO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 40 mg et de 80 mg	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

AC-C INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TAGRISSO (osimertinib), est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ayant progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.

- Un test validé est requis pour vérifier la présence de la mutation T790M de l'EGFR avant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépistage de la mutation T790M de l'EGFR et Surveillance et examens de laboratoire).

- L'autorisation de mise en marché avec conditions a été fondée sur le critère d'efficacité principal composé du taux de réponse objective (TRO) établi à l'insu par un comité d'évaluation central indépendant à l'aide des critères RECIST v1.1 dans deux études de phase II à un seul groupe auxquelles ont participé 411 patients. La durée de réponse (DdR) médiane, un critère d'évaluation secondaire, n'a pas encore été atteinte (voir Partie II : ÉTUDES CLINIQUES). Il n'y a aucune donnée démontrant une amélioration de la survie globale avec le traitement par TAGRISSO.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans la population de patients des études de phase II AURA, 54,5 % des participants avaient < 65 ans et 45,5 % avaient ≥ 65 ans. Les patients de ≥ 75 ans représentaient 13,1 % de l'ensemble de la population. Les patients ayant ≥ 65 ans ont subi plus d'effets indésirables de grade ≥ 3 que les patients de < 65 ans (16,6 % vs 7,6 %, respectivement). Des analyses exploratoires de sous-groupes ont révélé que les patients de ≥ 75 ans présentaient la fréquence d'effets indésirables de grade ≥ 3 la plus élevée (24,1 %); toutefois, aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'efficacité ou de la pharmacocinétique n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

AC-C

CONTRE-INDICATIONS

N'utilisez pas TAGRISSO (osimertinib) chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TAGRISSO (osimertinib) doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

Pneumopathie interstitielle (p. ex. pneumonite), y compris des cas mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Allongement de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Surveillance et examens de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES, Allongement de l'intervalle QT et Résultats de l'ECG, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dysfonctionnement ventriculaire gauche et myocardiopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Surveillance et examens de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES, Rendement du ventricule gauche et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Dépistage de la mutation T790M de l'EGFR : Avant d'utiliser TAGRISSO pour traiter un CPNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé pendant ou après un traitement par un ITK de l'EGFR, il faut établir la présence de la mutation T790M de l'EGFR dans des échantillons de tumeur à l'aide d'une méthode validée par un laboratoire ayant une expertise démontrée de la technologie particulière utilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire et Partie II : ÉTUDES CLINIQUES). Une méthode robuste et validée est nécessaire pour éviter des résultats faux négatifs ou faux positifs.

Interactions médicamenteuses : Éviter l'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine et le millepertuis) avec TAGRISSO.

Chez les patients recevant TAGRISSO en même temps que des substrats du CYP3A et/ou de la BCRP ayant un index thérapeutique étroit, il faut surveiller attentivement les signes de changement de tolérabilité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Si les patients présentent des problèmes visuels, des étourdissements ou des symptômes touchant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne

conduisent pas et qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que ces effets se soient dissipés.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par TAGRISSO. Sur les 411 patients des études AURAex et AURA2, un seul ($\leq 1\%$) a présenté un intervalle QTc supérieur à 500 msec et 11 patients (2,7 %) ont connu une augmentation de plus de 60 msec de l'intervalle QTc initial. Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, ainsi que les patients ayant un intervalle QTc supérieur à 470 msec au repos ont été exclus de ces études.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc provoqué par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : le sexe féminin, l'âge ≥ 65 ans, l'allongement de l'intervalle QT/QTc initial, la présence de variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou des protéines régulatrices, en particulier celles associées au syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans, la présence d'une cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie ou trouble de la conduction), des antécédents d'arythmies, des déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète sucré et la neuropathie autonome.

Le traitement par TAGRISSO n'est pas recommandé chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant l'administration de TAGRISSO.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TAGRISSO à des patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes lorsqu'ils sont traités par un médicament qui allonge l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le jour 43 du traitement (état d'équilibre atteint), les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport au départ ont oscillé entre 13,0 msec (IC à 95 % : 11,0 à 14,9) et 16,2 msec (IC à 95 % : 14,1 à 18,3) au cours de la journée.

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser TAGRISSO chez des patients atteints du syndrome du QT long congénital. Surveiller les électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement ainsi que périodiquement durant le traitement (voir Surveillance et examens de laboratoire). Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO chez les patients dont l'intervalle QTc est supérieur à 500 msec lors d'au moins deux ECG distincts jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 msec ou revienne à sa valeur initiale si celle-ci était supérieure ou égale à 481 msec, puis reprendre l'administration de TAGRISSO à une dose réduite, comme il est décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique. Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc de concert avec n'importe lequel des événements suivants : torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament. Les patients doivent être avisés de communiquer immédiatement avec leur médecin afin de signaler toute nouvelle douleur ou gêne thoracique, toute apparition de changements du rythme cardiaque, de palpitations, d'étourdissements, de sensation de tête légère, d'évanouissement, ou tout changement ou nouvel ajout à leur médication.

Dysfonction ventriculaire gauche et cardiomyopathie

Dans les études de phase II, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a été mesurée au début de l'étude et pendant celle-ci chez tous les patients prenant TAGRISSO. Au total, 9 des 375 patients (2,4 %) des études de phase II ont présenté une diminution de ≥ 10 points de pourcentage de la valeur initiale, pour atteindre une valeur inférieure à 50 %. Au total, 5 patients (1,2 %) ont rapporté des manifestations de cardiomyopathie (telles que : insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, diminution de la fraction d'éjection), dont une manifestation fatale (insuffisance cardiaque congestive).

TAGRISSO n'a pas été étudié chez des patients ayant une FEVG anormale ou des antécédents cardiaques importants. La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement par TAGRISSO, doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque ou des troubles pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche.

Chez les patients qui présentent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement ou une fraction d'éjection sous la limite inférieure de la normale utilisée par l'établissement, il convient d'envisager une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement par TAGRISSO.

Ophthalmologie

Les manifestations touchant les surfaces oculaires (termes groupés comprenant la conjonctivite, la blépharite et la sécheresse oculaire) observées au cours des essais cliniques étaient d'intensité légère (8,8 %, grade 1 des CTCAE) ou modérée (2,4 %, grade 2 des CTCAE); les plus fréquemment signalées ont été la sécheresse oculaire (5,6 %) et la conjonctivite (2,9 %). Des cas de blépharite et de kératite d'intensité légère à modérée ont été signalés chez 1,0 % et 0,5 % des patients, respectivement. Un cas de kératite a entraîné une interruption de l'administration et la réduction de la dose. Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée et le délai médian avant l'apparition de manifestations était de 36,5 jours. Il faut demander aux patients d'obtenir des soins médicaux sans tarder en cas d'apparition de n'importe quel symptôme oculaire. Le port de lentilles cornéennes est également un facteur de risque indépendant connu de toxicité oculaire, y compris de kératite. Les patients qui présentent des troubles de la vue doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle : Dans l'ensemble des essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables apparentés (p. ex. pneumonite) ont été signalés chez 2,9 % des 1221 patients recevant TAGRISSO et ont été mortels dans 0,3 % (n = 4) des cas.

Les patients ayant des antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle ou présentant des signes de pneumopathie interstitielle cliniquement active ou encore atteints de pneumopathie radique nécessitant une corticothérapie ont été exclus de ces études.

Dans le cadre des deux études de phase II, la fréquence de pneumopathie interstitielle était de 6,2 % chez les patients d'origine japonaise, de 1,2 % chez les patients d'origine asiatique non japonaise et de 2,4 % chez les patients d'origine non asiatique. Le délai médian d'apparition d'une pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables semblables à la pneumopathie interstitielle était de 2,7 mois.

Cesser l'administration de TAGRISSO et rechercher promptement des signes de pneumopathie interstitielle chez tout patient qui présente une aggravation des symptômes respiratoires évoquant une pneumopathie interstitielle (p. ex. dyspnée, toux et fièvre). Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO si une pneumopathie interstitielle est confirmée (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Fonction sexuelle/reproduction

Fertilité : Il n'existe aucune donnée sur l'effet de TAGRISSO sur la fertilité humaine. Les résultats d'études réalisées chez des animaux ont montré que TAGRISSO avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (voir Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction).

Troubles cutanés

Les effets cutanés de TAGRISSO ont été principalement bénins et comprenaient des cas d'éruption cutanée, de sécheresse cutanée, de prurit et d'effets unguéaux.

Périonyxis : Les cas de périonyxis observés dans le cadre des essais cliniques étaient d'intensité légère (12,7 %, grade 1 des CTCAE) ou modérée (4,9 %, grade 2 des CTCAE). Les cas de périonyxis ont entraîné une réduction de la dose chez 0,2 % des patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les médecins doivent conseiller aux patients d'utiliser régulièrement des crèmes hydratantes sur la peau et les ongles et de garder les mains propres et sèches par mesure de prévention. Les cas de périonyxis devraient être traités en conséquence par les médecins.

Populations particulières

Femmes et hommes aptes à procréer

Femmes

On doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par TAGRISSO et pendant au moins 2 mois après avoir pris la dernière dose.

Les patientes utilisant un contraceptif hormonal oral dont l'élimination dépend du CYP3A4 (p. ex. comprimés, timbres et anneaux contenant de l'éthinylestradiol) doivent être avisées que TAGRISSO peut réduire l'efficacité de leur méthode de contraception. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent aussi utiliser une méthode de barrière (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hommes

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent être informés que les grossesses doivent être évitées pendant le traitement par TAGRISSO et pendant au moins 4 mois après avoir pris la dernière dose.

Femmes enceintes : Il n'existe pas de données chez les femmes enceintes prenant TAGRISSO. Des études chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction (voir Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction).

D'après son mode d'action et les données précliniques, TAGRISSO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'administration d'osimertinib à des rates gravides a été associée à une létalité embryonnaire, à une réduction de la croissance fœtale et à une mortalité néonatale à des expositions semblables à celle à laquelle on s'attend chez l'humain (voir Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction).

Les femmes enceintes doivent être informées du risque lié à la prise de TAGRISSO pour le fœtus et du risque de fausse couche. TAGRISSO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après une évaluation minutieuse des besoins de

la mère et des risques encourus par le fœtus. Les femmes doivent éviter de devenir enceinte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes et hommes aptes à procréer, Femmes).

Femmes qui allaitent : On ignore si TAGRISSO ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. L'administration à des rates pendant la gestation et au début de la lactation a été associée à des effets indésirables, y compris à une diminution du taux de croissance et à une mortalité néonatale. Il n'y a pas suffisamment d'information sur l'excrétion de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait animal. Les risques pour l'enfant nourri au sein ne peuvent être exclus. L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par TAGRISSO.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Du nombre total de patients ayant participé aux études cliniques sur TAGRISSO (N = 411), 45,5 % avaient ≥ 65 ans et 13,1 % avaient ≥ 75 ans. Comparativement aux sujets plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de sujets de ≥ 65 ans ont eu des manifestations indésirables qui ont entraîné des modifications de la dose du médicament à l'étude (interruptions ou réductions) (23,0 % vs 17,4 %). Les types de manifestations indésirables ont été similaires indépendamment de l'âge. Les patients ayant ≥ 65 ans ont subi plus de manifestations indésirables de grade ≥ 3 que les patients de < 65 ans (16,6 % vs 7,6 %, respectivement). Des analyses de sous-groupes ont révélé que les patients de ≥ 75 ans présentaient la fréquence d'effets indésirables de grade ≥ 3 la plus élevée (24,1 %); toutefois, aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'efficacité ou de la pharmacocinétique n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique réalisée auprès de 44 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et taux d'AST ≥ LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit) et de 330 patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale ≤ LSN et taux d'AST ≤ LSN) indiquent que l'exposition à l'osimertinib était semblable dans les deux groupes. L'osimertinib est éliminé par métabolisme hépatique. Aucun essai clinique portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique n'a été réalisé. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. La dose appropriée de TAGRISSO n'a pas été établie pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave; par conséquent, la prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 330 patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 60 à < 90 mL/min), de 149 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à < 60 mL/min), de 3 patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à < 30 mL/min) et de 295 patients ayant une

fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min) indiquent que l'exposition à l'osimertinib était semblable. L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO n'ont pas été établies chez les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr $<$ 15 mL/min) ou sous dialyse. La prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

Surveillance et examens de laboratoire

Dépistage de la mutation T790M de l'EGFR : Lorsqu'on envisage l'utilisation de TAGRISSO pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé pendant ou après le traitement par un ITK de l'EGFR, il faut établir la présence de la mutation T790M de l'EGFR dans des échantillons de tumeur à l'aide d'une méthode validée par un laboratoire ayant une expertise démontrée de la technologie particulière utilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépistage de la mutation T790M de l'EGFR et Partie II : ÉTUDES CLINIQUES). Une méthode robuste et validée est nécessaire pour minimiser les résultats faux négatifs et faux positifs.

Résultats biochimiques et hématologiques :

- Les épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et périodiquement par la suite.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale, les épreuves fonctionnelles rénales doivent être effectuées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et périodiquement par la suite.
- La formule sanguine complète doit être évaluée avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et périodiquement par la suite.

Surveillance de l'ECG : Des évaluations de l'ECG doivent être réalisées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et périodiquement par la suite pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de l'ECG, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance des électrolytes : Les concentrations d'électrolytes (calcium, potassium et magnésium) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et mesurées régulièrement par la suite, en particulier chez les patients à risque de trouble électrolytique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie devraient être corrigées avant l'administration de TAGRISSO.

Surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche : Les signes et les symptômes d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés chez les patients qui reçoivent TAGRISSO. Il est recommandé de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au départ et à intervalles de 12 semaines pendant le traitement. Le traitement par TAGRISSO doit être suspendu si la fraction d'éjection diminue de 10 points de pourcentage par rapport aux valeurs

antérieures au traitement et qu'elle est inférieure à 50 %. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique persistant qui ne se résout pas dans les 4 semaines, il faut mettre définitivement fin au traitement par TAGRISSO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES, Rendement du ventricule gauche, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous (au **Error! Reference source not found.** et au **Error! Reference source not found.**) reflètent l'exposition, dans le cadre des études de phase II à un seul groupe AURAex et AURA2, de 411 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé/métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR qui avaient reçu auparavant un traitement par un ITK de l'EGFR. Les patients ont été traités par TAGRISSO à 80 mg (osimertinib) une fois par jour.

Les patients ayant des antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse ou de pneumonite radique nécessitant un traitement par des stéroïdes, ou présentant tout signe de pneumopathie interstitielle cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients présentant des anomalies d'importance clinique du rythme et de la conduction selon les mesures par électrocardiographie (ECG) au repos (par exemple, intervalle QTc supérieur à 470 msec) ont été exclus de ces études.

Des effets indésirables mortels ont été rapportés chez 1,0 % (4/411) des patients traités par TAGRISSO et tous consistaient en une pneumopathie interstitielle (3 patients atteints de pneumopathie interstitielle, 1 patient présentant une pneumonite). Des effets indésirables graves (sans égard à la causalité) ont été signalés chez 20,2 % (83/411) des patients traités par TAGRISSO, l'hospitalisation étant le critère de gravité le plus souvent utilisé. Des manifestations indésirables graves ont été considérées par le chercheur comme possiblement imputables à TAGRISSO chez 5,1 % (21/411) des patients. Les manifestations indésirables graves que le chercheur considérait comme possiblement causées par le traitement par TAGRISSO et qui se sont produites chez plus de 1 patient sont la pneumonite (1 %, 4/411), la pneumopathie interstitielle (1 %, 4/411) et la thrombopénie (0,5 %, 2/411).

Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 3,4 % des patients traités par TAGRISSO. L'abandon du traitement en raison de manifestations indésirables (sans égard à la causalité) ou de valeurs anormales dans les paramètres biochimiques s'est produit chez 5,6 % (23/411) des patients traités par TAGRISSO. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement chez 0,5 % ou plus des patients des études AURAex et AURA2 ont été la pneumopathie interstitielle et la pneumonite (chacune signalée chez 5 patients; 1,2 %), l'accident vasculaire cérébral et l'embolie pulmonaire (chacun signalé chez 2 patients; 0,5 %).

La plupart des manifestations indésirables ont été d'une gravité de grade 1 ou 2. Dans les études AURAex et AURA2, les effets indésirables (tous grades) les plus fréquemment ($\geq 10\%$) observés chez les patients traités par TAGRISSO étaient la diarrhée (42,3 %), les éruptions cutanées (41,4 %), la sécheresse de la peau (30,9 %), les manifestations touchant les ongles (25,1 %), le prurit (13,9 %) et la stomatite (11,9 %). Dans les deux études, la fréquence des manifestations indésirables de grade 3 et de grade 4 associées à TAGRISSO était respectivement de 26 % et de 1,2 %.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Les tableaux ci-dessous résument les manifestations indésirables (**Error! Reference source not found.**) et les anomalies des valeurs des paramètres biochimiques (**Error! Reference source not found.** et tableau 3) observés chez les patients traités par TAGRISSO dans le cadre des essais cliniques de phase II (AURAex et AURA2).

Tableau 1 Manifestations indésirables signalées à une fréquence $\geq 10\%$ chez les patients traités par TAGRISSO à 80 mg dans les études de phase II AURAex et AURA2 (les fréquences rapportées reflètent toutes les manifestations, sans égard à la causalité)

Terme privilégié ^a	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour N = 411			
	Tous grades ^b n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 et plus n (%)
Patients ayant présenté une MI	401 (97,6)			
Troubles hématologiques et lymphatiques				
Baisse du nombre de plaquettes	47 (11,4)	41 (10,0)	4 (1,0)	2 (0,5)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	62 (15,1) ^c	50 (12,2)	8 (1,9)	1 (0,2)
Nausées	69 (16,8)	58 (14,1)	9 (2,2)	2 (0,5)
Diarrhée	174/42,3 ^d	147 (35,8)	21 (5,1)	4 (1,0)
Stomatite	49 (11,9)	41 (10,0)	8 (1,9)	0 (0)
Troubles généraux				
Fatigue	57 (13,9)	36 (8,8)	19 (4,6)	2 (0,5)

Terme privilégié ^a	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour N = 411			
	Tous grades ^b n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 et plus n (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	65 (15,8)	49 (11,9)	13 (3,2)	3 (0,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Maux de dos	52 (12,7)	41 (10,0)	8 (1,9)	3 (0,7)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	42 (10,2) ^c	37 (9,0)	3 (0,7)	1 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	57 (13,9) ^c	51 (12,4)	4 (1,0)	1 (0,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée (termes groupés) ^f	170 (41,4) ^g	149 (36,3)	18 (4,4)	2 (0,5)
Sécheresse de la peau (termes groupés) ^h	127 (30,9)	116 (28,2)	10 (2,4)	0 (0)
Manifestations unguéales (termes groupés <i>comprenant</i> périonyxis) ⁱ	103 (25,1)	81 (19,7)	22 (5,4)	0 (0)
Périonyxis ^j	72 (17,5)	52 (12,7)	20 (4,9)	0 (0)
Prurit	57 (13,9)	49 (11,9)	8 (1,9)	0 (0)

^a Version 4.0 des Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute.

^b Données cumulatives des études AURA extension (phase II) et AURA 2; seules les manifestations observées chez les patients qui ont reçu au moins une dose de TAGRISSO sont présentées. Les patients ayant présenté plusieurs manifestations regroupées sous le même terme privilégié ne sont comptés qu'une seule fois dans ce groupe. Bien que les termes groupés comportent beaucoup de termes privilégiés (voir les notes e, g, h, et i ci-dessous), ces derniers n'ont pas tous été signalés comme manifestation indésirable au cours des études de phase II.

^c Comprend 3 manifestations de grade inconnu/non précisé.

^d Comprend 2 manifestations de grade inconnu/non précisé.

^e Comprend 1 manifestation de grade inconnu/non précisé.

^f Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes «éruption cutanée»: acné, acné pustuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite d'origine médicamenteuse, érythème, exanthème, folliculite de la paupière, folliculite, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée maculovésiculaire, éruption papuleuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse et érosion cutanée.

^g Comprend 1 manifestation de grade inconnu/non précisé.

- ^h Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes «sécheresse cutanée» : sécheresse cutanée, eczéma, fissures de la peau, xérosis et xérodermie.
- ⁱ Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes «effets sur les ongles» : troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, sensibilité du lit de l'ongle, décoloration des ongles, troubles unguéaux, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse et périonyxis.
- ^j Sur les 103 manifestations indésirables signalées sous le terme «effets sur les ongles», 72 (17,5 %) étaient des cas de périonyxis (de grade 1 des CTCAE dans 12,7 % des cas et de grade 2 des CTCAE dans 4,9 % des cas).

Manifestations indésirables (≥ 1 % - < 10 %)

Les manifestations indésirables (sans égard à la causalité) rapportées chez moins de 10 % et 1 % ou plus des patients traités par TAGRISSO dans les études de phase II (N = 411, ensemble d'analyse intégral) sont énumérées ci-dessous.

Troubles hématologiques et lymphatiques : Anémie, 40 (9,7 %), thrombopénie, 22 (5,4 %), neutropénie, 17 (4,1 %), leucopénie, 12 (2,9 %), lymphopénie, 5 (1,2 %).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes, 7 (1,7 %), vertiges, 4 (1,0 %).

Troubles cardiaques : Palpitations, 4 (1,0 %), tachycardie sinusale, 4 (1,0 %), tachycardie, 4 (1,0 %).

Troubles oculaires : Sécheresse oculaire, 23 (5,6 %), vision trouble, 12 (2,9 %), cataracte, 6 (1,5 %), blépharite, 4 (1,0 %), irritation des yeux, 4 (1,0 %), douleur oculaire, 4 (1,0 %), larmoiement accru, 4 (1,0 %), corps flottants du vitré, 4 (1,0 %).

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements, 39 (9,5 %), douleur abdominale haute, 23 (5,6 %), douleur abdominale, 20 (4,9 %), sécheresse buccale, 20 (4,9 %), dyspepsie, 10 (2,4 %), dysphagie, 10 (2,4 %), reflux gastro-œsophagien pathologique, 10 (2,4 %), ulcération buccale, 8 (1,9 %), distension abdominale, 7 (1,7 %), gastrite, 5 (1,2 %), gêne abdominale, 4 (1,0 %), hémorroïdes, 4 (1,0 %).

Troubles généraux : Œdème périphérique, 33 (8,0 %), asthénie, 31 (7,5 %), pyrexie, 22 (5,4 %), xérosis, 10 (2,4 %), maladie d'allure grippale, 9 (2,2 %), trouble de la démarche, 8 (1,9 %), douleur thoracique non cardiaque, 8 (1,9 %).

Infections et infestations : Rhinopharyngite, 35 (8,5 %), infection des voies respiratoires supérieures, 30 (7,3 %), infection des voies urinaires, 24 (5,8 %), pneumonie, 16 (3,9 %), conjonctivite, 12 (2,9 %), bronchite, 8 (1,9 %), grippe, 8 (1,9 %), pharyngite, 8 (1,9 %), cystite, 7 (1,7 %), infection virale des voies respiratoires supérieures, 7 (1,7 %), éruption pustuleuse, 6 (1,5 %), sinusite, 6 (1,5 %), infection bactérienne des voies urinaires, 6 (1,5 %), zona, 5 (1,2 %), folliculite, 4 (1,0 %), gastro-entérite, 4 (1,0 %), infection pulmonaire, 4 (1,0 %).

Examens : Baisse du nombre de globules blancs, 31 (7,5 %), hausse de l'alanine aminotransférase, 27 (6,6 %), hausse de l'aspartate aminotransférase, 26 (6,3 %), baisse du nombre de neutrophiles, 25 (6,1 %), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, 17 (4,1 %), hausse de la créatinine sanguine, 13 (3,2 %), hausse de la phosphatase alcaline sanguine, 11 (2,7 %), baisse du poids corporel, 11 (2,7 %), hausse de la bilirubine sanguine, 6 (1,5 %), murmures vésiculaires anormaux, 4 (1,0 %).

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : Chute, 6 (1,5 %), fracture traumatique, 5 (1,2 %).

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diminution de l'appétit, 65 (15,8 %), hypocalcémie, 10 (2,4 %), déshydratation, 9 (2,2 %), hyponatrémie, 9 (2,2 %), hyperkaliémie, 6 (1,5 %), hypoalbuminémie, 6 (1,5 %), hypokaliémie, 6 (1,5 %), hypomagnésémie, 6 (1,5 %), hyperglycémie, 5 (1,2 %), hypophosphatémie, 4 (1,0 %).

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgie, 34 (8,3 %), douleur musculo-squelettique, 30 (7,3 %), douleur aux extrémités, 24 (5,8 %), spasmes musculaires, 24 (5,8 %), douleur au cou, 19 (4,6 %), douleur thoracique musculo-squelettique, 16 (3,9 %), myalgie, 15 (3,6 %), douleur osseuse, 8 (1,9 %), faiblesse musculaire 6 (1,5 %), gonflement des articulations, 4 (1,0 %).

Troubles du système nerveux : Céphalées, 42 (10,2 %), étourdissements, 20 (4,9 %), dysgueusie, 9 (2,2 %), neuropathie périphérique, 8 (1,9 %), paresthésie, 6 (1,5 %), hypoesthésie, 5 (1,2 %), neuropathie sensorielle périphérique, 5 (1,2 %), tremblements, 5 (1,2 %).

Troubles psychiatriques : Insomnie, 30 (7,3 %), dépression, 5 (1,2 %), anxiété, 4 (1,0 %).

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, 10 (2,4 %), pollakiurie, 5 (1,2 %).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, 34 (8,3 %), embolie pulmonaire, 17 (4,1 %), toux productive, 15 (3,6 %), rhinorrhée, 14 (3,4 %), douleur oropharyngée, 13 (3,2 %), épistaxis, 12 (2,9 %), dyspnée d'effort, 11 (2,7 %), hémoptysie, 9 (2,2 %), rhinite allergique, 9 (2,2 %), dysphonie, 7 (1,7 %), congestion nasale, 7 (1,7 %), hypoxie, 6 (1,5 %), pneumopathie interstitielle, 6 (1,5 %), sécheresse nasale, 6 (1,5 %), épanchement pleural, 6 (1,5 %), hoquet, 5 (1,2 %), pneumonie par aspiration, 5 (1,2 %), pneumonite, 5 (1,2 %), pneumothorax, 5 (1,2 %), douleur pulmonaire, 5 (1,2 %).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Dermatitis acnéiforme, 28 (6,8 %), fissures de la peau, 24 (5,8 %), éruption maculo-papuleuse, 23 (5,6 %), ulcère de décubitus, 14 (3,4 %), alopecie, 14 (3,4 %), trouble unguéal, 13 (3,2 %), érythème, 11 (2,7 %), onychoclasie, 11 (2,7 %), acné, 9 (2,2 %), exfoliation de la peau, 6 (1,5 %), décoloration des ongles, 5 (1,2 %), striures unguéales, 5 (1,2 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, 5 (1,2 %), sueurs nocturnes, 4 (1,0 %), éruption papuleuse, 4 (1,0 %), urticaire, 4 (1,0 %).

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde, 12 (2,9 %), bouffées de chaleur, 6 (1,5 %), hypertension, 7 (1,7 %), hypotension, 5 (1,2 %).

Manifestations indésirables graves

Les manifestations indésirables graves (MIG) les plus fréquemment rapportées (sans égard à la causalité) ont été la pneumopathie interstitielle (groupe de termes)*, la pneumonie et l'embolie pulmonaire (chacune rapportée chez 2,7 % des patients; 11/411). Un cas possible de la loi de Hy a été signalé (1/411, 0,2 %); cependant, en raison de facteurs de confusion, un lien de causalité n'a pu être établi.

Les MIG suivantes ont été rapportées chez 0,5 % ou plus des patients traités par TAGRISSO dans le cadre des études de phase II (N = 411, ensemble d'analyse intégral).

Troubles hématologiques et lymphatiques : Anémie, 3 (0,7 %), thrombopénie, 2 (0,5 %).

Troubles cardiaques : Tachycardie supraventriculaire, 2 (0,5 %).

Troubles généraux : Fatigue, 2 (0,5 %).

Infections et infestations : Pneumonie, 11 (2,7 %), grippe, 3 (0,7 %), infection des voies urinaires, 2 (0,5 %).

Troubles du système nerveux : Hémorragie cérébrale, 2 (0,5 %), infarctus cérébral, 2 (0,5 %), accident vasculaire cérébral, 2 (0,5 %).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Pneumopathie interstitielle (groupe de termes), 11 (2,7 %)* [inclut les cas de pneumopathie interstitielle, 4 (1,0 %) et de pneumonite, 4 (1,0 %)], embolie pulmonaire, 11 (2,7 %), dyspnée, 3 (0,7 %), pneumonie par aspiration, 2 (0,5 %), insuffisance respiratoire, 2 (0,5 %), épanchement pleural, 2 (0,5 %).

*Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes «pneumopathie interstitielle» : pneumonite interstitielle aiguë, alvéolite, lésions alvéolaires diffuses, fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle, trouble pulmonaire, pneumonite, fibrose pulmonaire et toxicité pulmonaire.

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde, 2 (0,5 %).

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Des baisses par rapport au départ des valeurs médianes des plaquettes, des neutrophiles et des leucocytes ont été observées tôt durant le traitement par TAGRISSO. Les valeurs médianes ont semblé se stabiliser après la baisse initiale (à l'atteinte de l'état d'équilibre [cycle 3, jour 1]), et la majorité des patients n'ont présenté aucun changement de grade des CTCAE ou n'ont présenté qu'un changement d'un grade seul par rapport au départ. Les **Error! Reference source not found.** et 3 résumant les variations des valeurs des principaux paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients traités par 80 mg de TAGRISSO dans les études de phase II AURAex et AURA2, respectivement.

Tableau 2 Hématologie; plus importante variation de grade des CTCAE par rapport au départ au cours du traitement (ensemble d'analyse intégral)

Variation de grade des CTCAE ^a					
Nombre (%) de patients					
N = 411					
Paramètre	Tout grade	1	2	3	4 ^b
Hémoglobine (faible taux) (n = 410)	180 (43,9)	166 (40,5)	13 (3,2)	1 (0,2)	0
Plaquettes (faible taux) (n = 410)	220 (53,7)	204 (49,8)	11 (2,7)	4 (1,0)	1 (0,2)
Leucocytes (faible taux) (n = 410)	274 (66,8)	204 (49,8)	65 (15,9)	5 (1,2)	0
Neutrophiles (faible taux) (n = 409)	133 (32,5)	55 (13,4)	64 (15,6)	14 (3,4)	0

^aDérivé des résultats des analyses de laboratoire réalisées entre le début du traitement et les 28 jours suivant la date de la dernière dose de TAGRISSO; grade des CTCAE le plus élevé.

^bUn seul cas de variation de 4 grades des CTCAE (observé pour les plaquettes).

Abréviations : CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

Tableau 3 Biochimie; plus importante variation de grade des CTCAE par rapport au départ au cours du traitement (ensemble d'analyse intégral)

Changement de grade des CTCAE ^a					
n/N (%) de patients					
N = 411					
Paramètre	Tout grade	1	2	3	4
Albumine (hypoalbuminémie)	50/410 (12,2)	36/410 (8,8)	14/410 (3,4)	0	0
Créatinine (hypercréatininémie)	44/410 (10,7)	40/410 (9,8)	4/410 (1,0)	0	0
Glycémie à jeun (hyperglycémie)	51/266 (19,2)	43/266 (16,2)	8/266 (3,0)	0	0
Glycémie à jeun (hypoglycémie)	16/266 (6,0)	16/266 (6,0)	0	0	0
Magnésium (hypermagnésémie)	83/407 (20,4)	77/407 (18,9)	3/407 (0,7)	3/407 (0,7)	0
Magnésium (hypomagnésémie)	24/407 (5,9)	23/407 (5,7)	1/407 (0,2)	0	0
Potassium (hyperkaliémie)	51/409 (12,5)	43/409 (10,5)	7/409 (1,7)	1/409 (0,2)	0

Changement de grade des CTCAE^a					
n/N (%) de patients					
N = 411					
Paramètre	Tout grade	1	2	3	4
Potassium (hypokaliémie)	28/409 (6,8)	25/409 (6,1)	0	3/407 (0,7)	0
Sodium (hypernatrémie)	27/409 (6,6)	27/409 (6,6)	0	0	0
Sodium (hyponatrémie)	108/409 (26,4)	80/409 (19,6)	14/409 (3,4)	14/409 (3,4)	0

^aDérivé des résultats des analyses de laboratoire réalisées entre le début du traitement et les 28 jours suivant la date de la dernière dose de TAGRISSO; grade des CTCAE le plus élevé.

La valeur initiale a été définie comme le dernier résultat obtenu avant le début du traitement à l'étude.

Les pourcentages sont calculés à l'aide du nombre de patients (n) pour lesquels on dispose d'une valeur initiale et d'une valeur postérieure au départ.

Seules les variations entraînant une aggravation du grade des CTCAE sont incluses (où le grade des CTCAE le plus élevé pendant le traitement est supérieur au grade des CTCAE initial).

Abréviations : CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

Allongement de l'intervalle QT : Sur les 411 patients des études AURAex et AURA2, un seul (≤ 1 %) a présenté un intervalle QTc supérieur à 500 ms et 12 patients (3,0 %) ont présenté un intervalle QTc supérieur à 480 m, tandis que 2 patients ($< 0,5$ %) ont connu une augmentation par rapport à l'intervalle QTc initial supérieur à 90 ms et 11 (2,7 %), une augmentation par rapport à l'intervalle QTc initial supérieur à 60 ms. Aucun cas d'arythmie ventriculaire grave n'a été rapporté dans les études AURAex et AURA2 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT, POSOLOGIE et ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Résultats de l'ECG : Les effets de TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour sur l'électrophysiologie cardiaque ont été évalués chez 210 patients participant à l'étude AURA2. Une série d'ECG a été obtenue après une dose unique et à l'état d'équilibre.

Intervalle QTc : TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour a été associé à un allongement dépendant de la concentration de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{1/3}$). Le jour 43, durant le traitement à l'état d'équilibre, les variations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale ont oscillé entre 13,0 ms (IC à 95 % : 11,0 à 14,9) et 16,2 ms (IC à 95 % : 14,1 à 18,3) au cours de la journée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Fréquence cardiaque : TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour a également été associé à une réduction dépendante de la concentration de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR. Le jour 43 de l'étude AURA2, durant le traitement à l'état d'équilibre, les variations moyennes de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR par rapport à la valeur initiale ont oscillé entre -2,1 (IC à 95 % : -3,6 à -0,5) et -5,9 bpm (IC à 95 % : -7,5 à -4,3) au cours de la journée. Dans une analyse groupée des

données des études AURA2 et AURAex, les variations moyennes de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR avant l'administration du médicament par rapport à la valeur initiale étaient de -1,7 bpm (IC à 95 % : -2,8 à -0,5), -2,1 bpm (IC à 95 % : -3,2 à -0,9), -0,7 bpm (IC à 95 % : -1,8 à 0,4) et -0,7 bpm (IC à 95 % : -1,8 à 0,5) les jours 64, 85, 106 et 127, respectivement. Aucun cas de bradycardie ventriculaire n'a été signalé dans les études de phase II.

Rendement du ventricule gauche : Les effets de TAGRISSO administré à raison de 80 mg par jour sur le rendement ventriculaire ont été évalués chez des patients des études AURAex et AURA2. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été mesurée lors de la sélection et toutes les 12 semaines à compter de la première dose et jusqu'à la fin du traitement. Des diminutions absolues moyennes statistiquement significatives ($p < 0,05$) de la FEVG de 1,0, 1,4 et 1,7 point de pourcentage par rapport à la valeur initiale ont été observées après une échocardiographie/angiocardiographie isotopique à 12, 24 et 36 semaines, respectivement. La moyenne pour la pire diminution de la FEVG en tout temps au cours de l'étude était de -3,4 (IC à 95 % : -4,07 à -2,78). Dans ces études, 9 sujets sur 375 (2,4 %) ont connu une diminution de la FEVG de ≥ 10 % pour atteindre une valeur < 50 % par rapport à la valeur initiale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur le nombre total de patients des études cliniques sur TAGRISSO (N = 411), 45,5 % avaient ≥ 65 ans, et 13,1 % avaient ≥ 75 ans. Comparativement aux sujets plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de sujets de ≥ 65 ans ont eu des manifestations indésirables qui ont entraîné des modifications de la dose de médicament à l'étude (interruptions ou réductions) (23,0 % vs 17,4 %). Les types de manifestations indésirables ont été similaires indépendamment de l'âge. Les patients ayant ≥ 65 ans ont subi plus d'effets indésirables de grade ≥ 3 que les patients de < 65 ans (16,6 % vs 7,6 %, respectivement). Des analyses de sous-groupes ont révélé que les patients de ≥ 75 ans présentaient la fréquence d'effets indésirables de grade ≥ 3 la plus élevée (24,1 %); toutefois, aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'efficacité ou de la pharmacocinétique n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

Effets indésirables rapportés au cours d'autres essais cliniques :

Les effets indésirables du médicament fréquemment rapportés dans la cohorte de confirmation de la dose de l'étude AURA (phase I) concordent avec ceux qui ont été rapportés dans les études de phase II.

Les manifestations suivantes ont été rapportées dans d'autres essais cliniques :

- Un cas possible de la loi de Hy a été signalé chez un patient recevant des médicaments constituant des facteurs de confusion. En raison de ces facteurs, un lien de causalité n'a pu être établi.

- Un cas de bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) a été rapporté. En raison de facteurs de confusion, un lien de causalité n'a pu être établi.
- Un cas de cécité et d'endophtalmie/uvéïte a été rapporté chez un patient recevant TAGRISSO dans le cadre du programme d'accès spécial. Il n'y avait pas suffisamment d'information pour établir un lien de causalité.
- Un cas de pneumonie (mortel) a été rapporté; cependant, en raison de facteurs de confusion, un lien de causalité n'a pu être établi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme de phase I de l'osimertinib faisait principalement intervenir le CYP3A4 et le CYP3A5. Les données *in vitro* indiquent que TAGRISSO (osimertinib) est susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par l'inhibition du CYP3A4/5 et du transporteur BCRP (protéine de résistance au traitement du cancer du sein) et peut-être par l'induction du CYP3A4, du CYP2C, de la glycoprotéine P et du CYP1A2. Les observations et les précautions qui s'y rapportent sont discutées plus en détail plus bas.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur TAGRISSO

Puissants inhibiteurs du CYP3A4/5

Dans une étude clinique de pharmacocinétique réalisée chez des patients atteints d'un CPNPC, l'administration concomitante d'une dose unique de 80 mg d'osimertinib et d'itraconazole (200 mg deux fois par jour pendant 5 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'osimertinib d'environ 20 % et augmenté l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 24 %. Compte tenu de la variabilité de 46 % entre les patients dans l'exposition à l'osimertinib dans l'analyse pharmacocinétique de population, ce changement de 24 % n'est pas significatif sur le plan clinique. En raison de la pharmacocinétique proportionnelle à la dose, linéaire et indépendante du temps de l'osimertinib, l'effet d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 à l'état d'équilibre est probablement semblable à l'effet observé après une seule dose. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 sont peu susceptibles d'influencer l'exposition à l'osimertinib.

Puissants inducteurs du CYP3A

Les études cliniques évaluant TAGRISSO en présence de puissants inducteurs du CYP3A ne sont pas terminées.

Les études *in vitro* indiquent que les puissants inducteurs du CYP3A peuvent réduire l'exposition générale à l'osimertinib. Des simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique prédisent qu'un puissant inducteur du CYP3A4, la rifampicine, administré en concomitance avec l'osimertinib à l'état d'équilibre pourrait réduire l'exposition générale à l'osimertinib (l' $ASC_{\text{éq}}$ de 75 % et la $C_{\text{maxéq}}$ de 72 %). Il est recommandé de n'administrer les puissants inducteurs connus du CYP3A (p. ex. la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine et le millepertuis) en concomitance avec TAGRISSO qu'en l'absence d'autre solution.

Interactions avec les systèmes de transport de médicaments

Des études *in vitro* ont montré que l'osimertinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. *In vitro*, l'osimertinib n'est inhibé par la P-gp, l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, le MATE1, le MATE2K ni l'OCT2 aux concentrations d'importance clinique.

Effets de l'osimertinib sur la P-gp et la BCRP

Selon les études *in vitro*, l'osimertinib est un substrat de la glycoprotéine P et de la BCRP, deux transporteurs, mais une interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la P-gp ou de la BCRP administrés en concomitance semble peu probable. Toutefois, selon des études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur de la BCRP et peut augmenter les concentrations des substrats de la BCRP administrés en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Effets de TAGRISSO sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4, de la BCRP et du CYP1A2

Selon les études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5 et de la BCRP.

Il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de TAGRISSO avec des médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A et de la BCRP ayant une marge thérapeutique étroite, entre autres, le fentanyl, la cyclosporine, la quinidine, les alcaloïdes de l'ergot, la phénytoïne et la carbamazépine, étant donné que l'osimertinib peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Les patients recevant en concomitance des médicaments qui sont des substrats de la BCRP et du CYP3A4/5 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de diminution de la tolérabilité aux médicaments concomitants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Statines

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'administration de TAGRISSO en présence de statines. Les données obtenues *in vitro* indiquent que l'exposition aux statines pourrait augmenter lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec TAGRISSO, en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la BCRP. Il est recommandé que les doses de départ et d'entretien des statines soient aussi basses que possible lorsqu'elles sont administrées en

concomitance avec TAGRISSO. Il faut surveiller étroitement l'apparition de signes de manifestations indésirables liées aux statines chez ces patients. Tout changement dans l'efficacité et l'innocuité des statines doit être pris en charge conformément à la monographie de la statine utilisée.

Selon les données obtenues *in vitro*, l'osimertinib induit les enzymes CYP3A4 et CYP1A2. Les patientes doivent être informées du risque de réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux (due à l'induction du CYP3A4) lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec TAGRISSO. Le passage à une méthode de contraception non orale (par exemple, système intra-utérin à libération de lévonorgestrel, injections de médroxyprogestérone) ou l'ajout d'une méthode de barrière (condom, diaphragme) à la principale méthode hormonale est recommandé avant le début du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction). L'induction du CYP3A4 par le récepteur PXR (*Pregnane X receptor*) peut également provoquer l'induction de l'enzyme CYP2C et de la P-gp. Chez les patients prenant des médicaments concomitants dont l'élimination dépend du CYP3A4, du CYP1A2, du CYP2C ou de la P-gp et dont la marge thérapeutique est étroite, il faut surveiller étroitement les signes de baisse de l'activité thérapeutique des médicaments concomitants résultant d'une diminution de l'exposition lors de l'administration de TAGRISSO.

Agents réduisant la sécrétion de l'acide gastrique

Dans une étude clinique de pharmacocinétique, l'administration concomitante d'oméprazole n'a pas entraîné des changements d'importance clinique de l'exposition à l'osimertinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les agents modifiant le pH gastrique (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2 et antiacides) peuvent être utilisés en même temps que TAGRISSO sans aucune restriction.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de TAGRISSO et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et examens de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES, Allongement de l'intervalle QT et Résultats de l'ECG). Parmi les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à des torsades de pointes figurent entre autres les produits de la liste qui suit. Les classes chimiques ou pharmacologiques de médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes sont énumérées ci-dessous, même si les représentants d'une classe n'ont pas été nécessairement tous mis en cause :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline]);

- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments agissant sur les électrolytes

Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de TAGRISSO et de médicaments pouvant perturber les concentrations d'électrolytes. Les médicaments qui peuvent perturber les concentrations des électrolytes comprennent, entre autres, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à dose élevée.

La liste de médicaments qui peuvent interagir avec TAGRISSO, présentée ci-dessus, n'est pas exhaustive. Il faut consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui abaissent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QT/QTc ou font diminuer les concentrations des électrolytes, ainsi que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Interactions médicament-aliments

Selon une étude clinique de pharmacocinétique réalisée auprès de patients traités par 80 mg d'osimertinib, la nourriture (repas riches en calories et en lipides) n'altère pas la biodisponibilité du médicament à un degré d'importance clinique (augmentation de l'ASC de 6 % [IC à 90 % : -5 à 19] et baisse de la C_{max} de -7 % [IC à 90 % : -19 à 6]). Par conséquent, TAGRISSO peut être pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis et d'autres puissants inducteurs du CYP3A4 pourraient réduire l'efficacité de l'osimertinib (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

AC-C **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de TAGRISSO (osimertinib) est d'un comprimé à 80 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

TAGRISSO peut être pris avec ou sans aliments, à la même heure tous les jours.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni broyés, ni fractionnés, ni mâchés.

Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, ce dernier peut d'abord être dispersé dans 50 mL d'eau non gazeuse (à température ambiante). Le comprimé doit être déposé dans l'eau, sans être broyé, et le mélange doit être remué jusqu'à ce qu'il se disperse et immédiatement avalé. Un autre 50 mL d'eau devrait être ajouté, afin de s'assurer qu'il ne reste aucun résidu, et ensuite immédiatement avalé. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.

Si l'administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que ci-dessus doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 mL pour la dispersion initiale et de 15 mL pour la récupération des résidus. La quantité totale résultante de liquide de 30 mL doit être administrée immédiatement conformément aux instructions du fabricant qui accompagnent la sonde nasogastrique, et celle-ci doit être soumise aux rinçages à l'eau appropriés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La dispersion et les résidus doivent être administrés dans les 30 minutes suivant l'ajout des comprimés à l'eau.

Ajustement posologique

Des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires pour les effets indésirables généralement traitables. Si une réduction ou une modification de la dose est nécessaire pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle, la dose de TAGRISSO devrait être diminuée à 40 mg une fois par jour. Des lignes directrices pour la réduction de la dose en raison d'effets indésirables toxiques sont présentées au [Tableau 4](#).

Tableau 4 Ajustement posologique de TAGRISSO et recommandations pour la prise en charge des effets indésirables

Organe cible	Effet indésirable^a	Ajustement posologique
Poumon	Pneumopathie interstitielle/pneumonite	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO si la pneumopathie interstitielle est confirmée. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pneumopathie interstitielle, pour plus d'indications et la prise en charge.
Cœur	Intervalle QTc supérieur à 500 msec lors d'au moins 2 ECG distincts	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 msec ou soit revenu à sa valeur initiale si celle-ci était supérieure ou égale à 481 msec, puis reprendre à une dose réduite (40 mg).
	Allongement de l'intervalle QTc accompagné de signes/symptômes d'arythmie grave	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO
	Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de 10 % par rapport au départ et FEVG inférieure à 50 %	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO pendant une période allant jusqu'à 4 semaines. Si la FEVG revient à la valeur initiale, reprendre. Si la FEVG ne revient pas à la valeur initiale, cesser définitivement.
	Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO
Autre	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO pendant une période allant jusqu'à 3 semaines
	Si l'effet indésirable de grade 3 ou plus s'atténue et passe au grade 0-2 après une interruption de TAGRISSO allant jusqu'à 3 semaines	L'administration de TAGRISSO peut être reprise à la même dose (80 mg) ou à une dose plus faible (40 mg)
	Effet indésirable de grade 3 ou plus qui ne s'atténue pas jusqu'à un grade 0-2 après une interruption allant jusqu'à 3 semaines	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des effets indésirables cliniques a été cotée selon les critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 4.0.

Considérations posologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que l'âge n'a pas d'incidence sur l'exposition à l'osimertinib et que, par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose dans cette population de patients.

Âge, poids corporel, sexe, race et tabagisme : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en raison de l'âge, du poids corporel, du sexe, de l'origine ethnique et du tabagisme (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST). La dose appropriée de TAGRISSO pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave n'a pas été établie étant donné qu'aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer précisément l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'osimertinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer précisément l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Comme il y a peu de données sur les patients présentant une insuffisance rénale grave, et que les patients ayant une ClCr $<$ 15 mL/min ou en dialyse n'ont pas été inclus dans les essais cliniques, la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de TAGRISSO, il doit prendre cette dose à moins qu'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante.

SURDOSAGE

Dans les essais cliniques de phase I/II, un nombre limité de patients ont été traités par des doses quotidiennes de TAGRISSO allant jusqu'à 240 mg sans toxicité limitant la dose. Dans ces études, les patients qui étaient traités par des doses quotidiennes de 160 et de 240 mg de TAGRISSO ont connu une hausse de la fréquence et la gravité d'un certain nombre de manifestations indésirables typiquement associées aux inhibiteurs de l'EGFR (principalement diarrhée et éruptions cutanées) comparativement à la dose de 80 mg.

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec TAGRISSO. Les médecins devraient traiter les symptômes et prendre des mesures de soutien générales, y compris la surveillance de l'ECG.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

AC-C

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TAGRISSO (osimertinib) est un inhibiteur oral, puissant, sélectif et irréversible de la tyrosine kinase (ITK) tant de l'EGFR porteur de mutations sensibilisatrices (EGFR_m) que de l'EGFR porteur de la mutation de résistance T790M, qui est doté d'une activité limitée contre l'EGFR de type sauvage.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de TAGRISSO ont été étudiés chez des volontaires sains après une dose unique et chez des patients atteints de CPNPC après une dose unique et des doses multiples. Le résumé des paramètres pharmacocinétiques de TAGRISSO à l'état d'équilibre est présenté au [Tableau 4](#).

Tableau 4 **Résumé des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre à la dose de 80 mg d'osimertinib chez des patients atteints d'un CPNPC dans les études AURA**

$C_{\text{max}\text{éq}}$ (nM)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{\text{éq}}$ (nM*h)	Clairance (L/h)	Volume de distribution
501	48	11 258	14,2	986

Les valeurs sont basées sur une simulation à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population portant sur 1000 patients ayant les caractéristiques suivantes : âge (21 à 89 ans), sexe (masculin, 63 %), origine ethnique (race blanche [24 %], origine asiatique non japonaise ou non chinoise [24 %], japonais [19 %], chinois [15 %], autres [6 %] et non précisée [11 %]) et tabagisme (fumeurs actuels [3 %], anciens fumeurs [30 %]); les valeurs ont été calculées pour une dose simulée de 80 mg d'AZD9291 provenant du modèle pharmacocinétique final de population (avec variabilité interindividuelle), ainsi que des caractéristiques démographiques tirées de l'ensemble de données des études AURA (phase I), AURA extension et AURA2.

Proportionnalité de la dose : L'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle allant de 20 à 240 mg.

Accumulation de la dose : L'administration de TAGRISSO une fois par jour entraîne une accumulation de 3 fois environ, l'exposition à l'équilibre étant atteinte vers le 15^e jour du traitement.

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques en circulation se maintiennent généralement à l'intérieur d'une plage variant par un facteur de 1,6 au cours de l'intervalle posologique de 24 heures.

Absorption : Après l'administration orale de TAGRISSO, la concentration plasmatique maximale de l'osimertinib a été atteinte après un t_{\max} médian (min.-max.) de 6 heures (3-24), plusieurs pics étant observés au cours des 24 premières heures chez certains patients. La biodisponibilité absolue de TAGRISSO n'a pas été évaluée.

Chez des volontaires sains auxquels un comprimé de 80 mg a été administré et où le pH gastrique avait augmenté en raison de l'administration d'oméprazole pendant 5 jours, l'exposition à l'osimertinib n'a pas été altérée (ASC et C_{\max} augmentées respectivement de 7 % et de 2 %), l'IC à 90 % du taux d'exposition demeurant à l'intérieur des limites de 80 à 125 %.

Distribution : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}/F) de l'osimertinib estimé dans la population est de 986 L, ce qui indique une vaste distribution dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques n'a pu être mesurée en raison de l'instabilité, mais selon les propriétés physico-chimiques de l'osimertinib, sa liaison aux protéines plasmatiques est susceptible d'être élevée. L'osimertinib se lie également de manière covalente aux protéines plasmatiques humaines et de rat, à l'albumine sérique humaine et aux hépatocytes humains et de rat.

Métabolisme : Des études réalisées *in vitro* indiquent que le métabolisme de phase I de l'osimertinib met principalement en jeu le CYP3A4 et le CYP3A5. Deux métabolites pharmacologiquement actifs (AZ7550 et AZ5104) ont été mis en évidence dans le plasma d'espèces animales et dans le plasma humain après l'administration d'osimertinib par voie orale; l'AZ7550 présente un profil pharmacologique semblable à celui de l'osimertinib tandis que l'AZ5104 s'est révélé d'une plus grande puissance à l'égard de l'EGFR muté et de type sauvage. L'exposition générale à chaque métabolite (AZ7550 et AZ5104) représente environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre. Les deux métabolites apparaissent lentement dans le plasma après l'administration de TAGRISSO, les t_{\max} médians (min.-max.) étant de 24 (4-72) et de 24 (6-72) heures, respectivement. Dans le plasma humain, la molécule mère d'osimertinib représente 0,8 % et les 2 métabolites, 0,08 % et 0,07 % de la radioactivité totale, la majeure partie des molécules radioactives étant liées de manière covalente aux protéines plasmatiques. L'exposition moyenne géométrique à l'AZ5104 et à l'AZ7550, selon leur ASC, a été d'environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre dans les deux cas.

Les principales voies métaboliques de l'osimertinib étaient l'oxydation et la désalkylation. Les autres métabolites détectés dans les hépatocytes humains comprennent les adduits du glutathion et de la cystéinylglycine. Au moins 12 composés ont été observés dans des échantillons groupés d'urine et de matières fécales chez les humains, 5 composés représentant > 1 % de la dose, parmi lesquels l'osimertinib inchangé, l'AZ5104 et l'AZ7550 représentaient environ 1,9, 6,6 et 2,7 % de la dose tandis qu'un adduit de cystéinyle (M21) et un métabolite inconnu (M25) représentaient 1,5 % et 1,9 % de la dose, respectivement.

Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5, mais non des isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6 et 2E1 aux concentrations d'importance clinique. Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 à des concentrations hépatiques d'importance clinique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais l'effet clinique n'est pas connu.

Excrétion : L'osimertinib est principalement éliminé par les fèces (68 %) et dans une moindre mesure dans l'urine (14 %). L'osimertinib inchangé représentait environ 2 % de l'élimination à raison de 0,8 % dans les urines et de 1,2 % dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques :

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que l'âge n'a pas d'incidence sur l'exposition à l'osimertinib et que, par conséquent, le produit peut être utilisé chez les adultes sans considération de l'âge.

Effets de l'âge, du sexe, de la race et du tabagisme : Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 778), aucune relation d'importance clinique n'a été mise en évidence entre l'exposition à l'équilibre prédite ($ASC_{\text{éq}}$) et l'âge (écart : 21 à 89 ans), le sexe, l'origine ethnique (race blanche, origine asiatique, japonais, chinois et patients non asiatiques et non de race blanche) et le tabagisme (n = 24 fumeurs actuels, n = 232 anciens fumeurs).

Poids corporel : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population indiquent que le poids corporel est une covariable importante, l' $ASC_{\text{éq}}$ attendue de l'osimertinib variant de -20 % à +30 % dans une fourchette de poids corporel allant respectivement de 90 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l' $ASC_{\text{éq}}$ pour le poids corporel médian de 62 kg. Si l'on prend en considération les poids corporels extrêmes, de < 43 kg à > 90 kg, le pourcentage du métabolite AZ5104 varie de 11,8 % à 9,6 % tandis que celui de l'AZ7550 varie de 12,8 % à 8,1 %, respectivement. Les modifications de l'exposition en raison des différences de poids corporel ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique : L'osimertinib est métabolisé par le foie et, par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'exposition peut être accrue. Aucune étude portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique n'a été réalisée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a aucun lien entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. Dans les études cliniques, les patients étaient exclus s'ils avaient des taux d'AST ou d'ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou si, en raison d'un cancer sous-jacent, ces taux étaient > 5,0 fois la LSN ou que le taux de bilirubine totale était > 1,5 fois la LSN. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 44 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST > LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit) et de 330 patients ayant une fonction hépatique

normale (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST \leq LSN) indiquent que l'exposition à l'osimertinib était semblable.

Insuffisance rénale : Aucune étude particulière n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. L'excrétion urinaire des métabolites est inférieure à 2 % de la dose. Une analyse pharmacocinétique chez des patients qui ont reçu une dose quotidienne de 80 mg a révélé que l'exposition à l'osimertinib chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée était semblable à celle chez les patients présentant une fonction rénale normale. Il existe peu de données sur les patients présentant une insuffisance rénale grave. Il n'y a pas de données sur les patients présentant une néphropathie terminale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Une insuffisance rénale grave peut influencer l'excrétion des médicaments éliminés par voie hépatique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 30°C).

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés TAGRISSO à 40 mg sont beiges, ronds et biconvexes et portent l'inscription «AZ» et «40» sur une face, et rien sur l'autre.

Les comprimés TAGRISSO à 80 mg sont beiges, ovales et biconvexes et portent l'inscription «AZ» et «80» sur une face, et rien sur l'autre.

Composition

Les comprimés TAGRISSO à 40 mg et à 80 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

Noyau du comprimé : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarylfumarate de sodium.

Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir.

Conditionnement

Les deux teneurs de TAGRISSO sont offertes en plaquettes alvéolées aluminium-aluminium en emballages de 30 comprimés (3 boîtes de 10 comprimés).

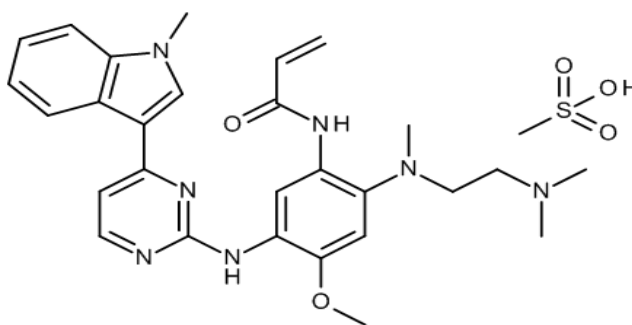
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

TAGRISSO (osimertinib), indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ayant progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR, a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Un test validé est requis pour vérifier la présence de la mutation T790M de l'EGFR avant le traitement. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. *Pour obtenir de plus amples renseignements sur TAGRISSO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	mésylate d'osimertinib
Nom chimique :	<i>N</i> -(2-{[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino}-4-méthoxy-5-[[4-(1-méthyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phényl)prop-2-enamide méthansulfonate (IUPAC)
Formule moléculaire :	C ₂₈ H ₃₃ N ₇ O ₂ •CH ₄ O ₃ S
Masse moléculaire :	595,71 (dérivé mésylate); 499,61 (base libre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	<p>Poudre blanche à brune ayant un point de fusion, défini comme la température initiale (analyse calorimétrique différentielle à balayage), d'environ 248 °C.</p> <p>Hautement soluble dans l'eau dans toute la gamme de pH physiologiques de 1,2 à 7,0.</p> <p>Substance anhydre et non hygroscopique ayant un coefficient de distribution (logD) de 3,4 (à un pH de 7,4) et un pKa de 4,4 (aniline) et de 9,5 (amine aliphatique).</p>
--------------------------------------	---

ÉTUDES CLINIQUES

CPNPC avancé porteur de la mutation T790M de l'EGFR

L'utilisation de TAGRISSO à 80 mg (osimertinib) dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR ayant progressé pendant ou après le traitement par un ITK de l'EGFR a été étudiée dans deux études cliniques déterminantes de phase II, multicentriques, à un seul groupe, en mode ouvert, soit AURAex (cohorte de prolongation de phase II de 201 patients) et AURA2 (210 patients). Tous les patients devaient avoir un CPNPC dont l'EGFR portait la mutation T790M mise en évidence par une version destinée à la recherche du système cobas® de dépistage tissulaire des mutations de l'EGFR dans un laboratoire central avant l'administration du médicament.

L'utilisation de TAGRISSO a été d'abord examinée dans une étude de phase I, multicentrique, à un seul groupe, en mode ouvert, visant la détermination et la confirmation de la dose (AURA) menée auprès de 271 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités, formant de multiples cohortes de confirmation de la dose. Après qu'un taux de réponse positif a été obtenu dans la cohorte de 63 patients atteints d'un CPNPC porteur de la mutation T790M et recevant la dose de 80 mg dans cette étude, les études de phase II ont été entreprises.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études de phase II AURA était le taux de réponse objective (TRO) basé sur une analyse effectuée par ECII (examen central indépendant avec insu) à l'aide des critères RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Les critères d'efficacité secondaires étaient la durée de la réponse (DR), le taux de maîtrise de la maladie (TMM), la meilleure variation de la taille de la lésion cible par rapport à la valeur initiale (c'est-à-dire, le rétrécissement de la tumeur), la survie sans progression (SSP) et la survie globale.

Phase II (AURAex et AURA2)

Données démographiques

La durée médiane de l'exposition pour les 411 patients a été de 7,7 mois (8,2 mois et 7,4 mois dans les études AURAex et AURA2, respectivement). Les caractéristiques démographiques et de la maladie dans ces études sont présentées au **Error! Reference source not found.**

Tableau 5 Caractéristiques démographiques et de la maladie dans les études de phase II AURAx et AURA2 sur TAGRISSO à 80 mg (ensemble d'analyse intégral)

Caractéristique		AURAx (N = 201)	AURA2 (N = 210)	Total (N = 411)
Âge (années), n (%)	Médiane (plage)	62 (37-89)	64 (35-88)	63 (35-89)
	< 65	116 (57,7)	108 (51,4)	224 (54,5)
	≥ 65 à < 75	64 (31,8)	69 (32,9)	133 (32,4)
	≥ 75	21 (10,4)	33 (15,7)	54 (13,1)
Sexe, n (%)	Masculin	68 (33,8)	64 (30,5)	132 (32,1)
	Féminin	133 (66,2)	146 (69,5)	279 (67,9)
Race, n (%)	Blanche	76 (38,2)	72 (34,3)	148 (36,2)
	Noir ou Afro-américaine	1 (0,5)	3 (1,4)	4 (1,0)
	Asiatique	114 (57,3)	132 (62,9)	246 (60,1)
	Autre	4 (2,0)	3 (1,4)	7 (1,7)
	Non rapportée	4 (2,0)	0 (0,0)	4 (1,0)
Groupe ethnique, %	Hispano-américain ou Latino-américain	16 (8,0)	5 (2,5)	21 (5,2)
	Afro-américain	1 (0,5)	0	1 (0,2)
	Asiatique (autre que chinois et japonais)	45 (22,4)	35 (17,2)	80 (19,8)
	Chinois	30 (14,9)	51 (25,0)	81 (20,0)
	Japonais	35 (17,4)	46 (22,5)	81 (20,0)
	Autre	74 (36,8)	67 (32,8)	141 (34,8)
	Non rapportée	4 (2,0)	0 (0,0)	4 (1,0)
Région, n (%)	Amérique du Nord	41 (20,4)	67 (31,9)	108 (26,3)
	Asie	102 (50,7)	109 (51,9)	211 (51,3)
	Europe et reste du monde	58 (28,9)	34 (16,2)	92 (22,4)
Indice fonctionnel de l'OMS, n (%)	0 (activité normale)	68 (33,8)	84 (40,0)	152 (37,0)
	1 (activité restreinte)	132 (65,7)	126 (60,0)	258 (62,8)
	2 (alité pendant 50 % du temps ou moins)	1 (0,5)	0	1 (0,2)
Modalités thérapeutiques antérieures, n (%)	ITK de l'EGFR	201 (100)	210 (100)	411 (100)
	Schéma chimiothérapeutique à base de sels de platine	122 (60,7)	135 (64,3)	257 (62,5)
	Autres traitements anticancéreux	55 (27,4)	62 (29,5)	117 (28,5)
Tabagisme, n (%)	Jamais	134 (66,7)	160 (76,2)	294 (71,5)
	Actuel	5 (2,5)	2 (1,0)	7 (1,7)
	Ancien fumeur	62 (30,8)	48 (22,9)	110 (26,8)
Type histologique	Carcinome épidermoïde (SAP)	0	2 (1,0)	2 (0,5)
	Adénocarcinome (SAP)	171 (85,1)	170 (81,0)	341 (83,0)
	Adénocarcinome : acineux	11 (5,5)	10 (4,8)	21 (5,1)
	Adénocarcinome : papillaire	10 (5,0)	17 (8,1)	27 (6,6)

Tableau 5 Caractéristiques démographiques et de la maladie dans les études de phase II AURAex et AURA2 sur TAGRISSO à 80 mg (ensemble d'analyse intégral)

Caractéristique	AURAex (N = 201)	AURA2 (N = 210)	Total (N = 411)
Adénocarcinome : bronchioloalvéolaire	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (1,0)
Adénocarcinome : solide avec formation de mucus	0	2 (1,0)	2 (0,5)
Carcinome adénoquameux	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Autre	5 (2,5)	7 (3,3)	12 (2,9)
Classement général de la maladie	197 (98,0)	198 (94,3)	395 (96,1)
Localement avancée	4 (2,0)	12 (5,7)	16 (3,9)
Métastases	74 (36,8)	87 (41,1)	161 (39,2)
Cerveau	173 (86,1)	168 (80,0)	341 (83,0)
Viscères	1	61 (30,3)	69 (32,9)
Nombre de traitements anticancéreux antérieurs au départ	2	49 (24,4)	45 (21,4)
	3	33 (16,4)	38 (18,1)
	4	22 (10,9)	22 (10,5)
	5	14 (7,0)	7 (3,3)
	> 5	22 (10,9)	29 (13,8)
	Médiane (plage)	2,0 (1-11)	2,0 (1-14)
Nombre de traitements par un ITK de l'EGFR antérieurs au départ	1	111 (55,2)	131 (62,4)
	2	47 (23,4)	42 (20,0)
	3	33 (16,4)	18 (8,6)
	4	7 (3,5)	9 (4,3)
	5	2 (1,0)	4 (1,9)
	> 5	1 (0,5)	6 (2,9)
	Médiane (plage)	1,0 (1-6)	1,0 (1-9)

Résultats

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité dans les études AURAex et AURA2 ainsi que l'analyse des résultats groupés des deux études sont résumés au **Error! Reference source not found.**

Tableau 6 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le traitement du CPNPC avancé porteur de la mutation T790M de l'EGFR ayant progressé pendant un traitement antérieur par un ITK de l'EGFR (étude AURA de phase II) (ECII)

Critère d'évaluation de l'efficacité	AURAex (n = 199)	AURA2 (n = 198)	Ensemble de la phase II (n = 397)
Principal critère d'évaluation			
Taux de réponse objective¹ (IC à 95 %)	61,3 % (54,2 à 68,1)	70,9 % (64,0 à 77,1)	66,1 % (61,2 à 70,7)
RC, n (%)	0 (0)	2 (1,0)	2 (0,5)
RP, n (%)	122 (61,3)	139 (69,8)	261 (65,6)
Critère d'évaluation secondaire			
DdR médiane (IC à 95 %), mois	NC	7,8 (7,1 à NC)	NC (8,3 à NC)

n = évaluable pour la réponse : maladie mesurable au départ par ECII

¹ Taux de réponse objective (réponse confirmée) établi au moyen des critères RECIST v1.1

ECII = examen central indépendant avec insu; RC = réponse complète; DdR = durée de la réponse; NC = pas encore calculable; RP = réponse partielle.

Le taux de maîtrise de la maladie (RC + RP + maladie stable) s'établissait à 91,0 % à ≥ 6 semaines. La survie sans progression (SSP) médiane était de 9,7 mois (8,3 pas encore calculable), mais les données n'étaient pas complètes au moment de cette analyse.

Parmi les patients de l'étude de phase II ayant obtenu une réponse objective, 86,3 % (227/263) avaient obtenu une réponse confirmée à 6 semaines et 96,2 % (253/263) avaient une réponse confirmée à 12 semaines. Des signes de rétrécissement tumoral ont été observés après 6 ± 1 semaines et ce, chez la majorité des patients.

Les données de survie globale n'étaient pas complètes au moment de l'analyse; il y a eu 12,7 % de décès (52/411) dans la population regroupée et la majorité des patients (85,4 %) reçoivent toujours le traitement.

Aucune donnée ne démontre une amélioration de la survie globale par TAGRISSO.

Étude AURA (phase I – sous-groupe de la cohorte de confirmation de la dose recevant 80 mg)

Dans un volet distinct de détermination de la dose de l'étude AURA, 63 patients atteints d'un CPNPC porteur de la mutation T790M confirmé par le laboratoire central et dont la maladie avait progressé pendant un traitement à action générale antérieur, y compris par un ITK de l'EGFR, ont reçu TAGRISSO à raison de 80 mg. La durée médiane du suivi a été de 8,2 mois. Le taux de réponse objective confirmé par ECII a été de 61,7 % (37/60).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

TAGRISSE (osimertinib) a été évalué dans des modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* qui ont permis d'établir son action pharmacologique primaire et son mode d'action. Des études *in vitro* ont montré que TAGRISSO exerçait une très puissante activité inhibitrice sur l'EGFR dans toute la gamme de lignées cellulaires de cancer du poumon non à petites cellules cliniquement pertinentes (CPNPC) porteuses d'une mutation sensibilisatrice de l'EGFR (EGFRm) ou de la mutation T790M (CI₅₀ apparentes de 6 nM à 54 nM contre le phospho-EGFR). Cette activité entraîne l'inhibition de la croissance cellulaire, tout en exerçant significativement moins d'effets sur l'EGFR des lignées cellulaires de type sauvage (CI₅₀ apparente de 480 nM à 1,8 µM contre le phospho-EGFR). *In vivo*, l'administration orale de TAGRISSO a entraîné un rétrécissement tumoral marqué et durable dans des xénogreffes de CPNPC porteur d'EGFRm ou de la mutation T790M, ainsi que dans des modèles de tumeurs de poumon dans des souris transgéniques.

Effets cardiovasculaires : L'osimertinib inhibe le canal potassique codé par hERG (gène humain apparenté au gène éther-à-go-go) dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (N = 4); la CI₅₀ était de 0,69 µM. L'osimertinib a provoqué des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque (15-20 %) et des allongements statistiquement significatifs de l'intervalle QT (5-7 %) dans des études de télémétrie sur des chiens conscients (N = 4) après l'administration par voie orale de doses uniques croissantes de 0, 6, 20 et 60 mg/kg qui se sont traduites par des C_{max} moyennes d'osimertinib de 1, 0,52, 1,71 et 2,51 µmol/L, respectivement.

Pharmacocinétique non clinique : Une étude par autoradiographie quantitative du corps entier chez le rat après l'administration par voie orale d'une dose unique d'osimertinib-[¹⁴C] a montré que la radioactivité était rapidement et bien distribuée dans la plupart des tissus, y compris le système nerveux central. La distribution de la radioactivité chez les rats pigmentés ressemblait à celle observée chez les rats albinos, à l'exception des tissus contenant de la mélanine, où la concentration de radioactivité était élevée et toujours mesurable 60 jours après l'administration.

La liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été déterminée. L'osimertinib se lie de façon covalente à l'albumine sérique humaine.

Pour toutes les espèces, les substances reliées à l'osimertinib étaient éliminées principalement dans les fèces, moins de 5 % étant récupérées dans l'urine.

Interactions médicamenteuses : Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5, mais non des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 et 2E1 aux concentrations d'importance clinique. *In vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 ni de l'UGT2B7 à des concentrations hépatiques d'importance clinique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais les conséquences cliniques ne sont pas connues.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse : Les principaux résultats observés dans les études sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le chien comprennent les altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives de l'épithélium de l'œil (cornée), du tube digestif (y compris de la langue), de la peau et de l'appareil reproducteur mâle et femelle. Ces altérations ont été observées à des concentrations plasmatiques inférieures à celles observées chez les patients recevant la dose thérapeutique de 80 mg. Les altérations présentes après 1 mois de traitement avaient en grande partie disparu dans le mois suivant la fin de l'administration. Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été réalisée avec TAGRISSO. TAGRISSO n'a pas causé de lésions génétiques lors d'essais *in vitro* et *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction Les études chez l'animal indiquent que la fertilité pourrait être altérée chez les mâles par un traitement avec TAGRISSO. Des altérations dégénératives étaient présentes dans les testicules de rats et de chiens exposés à TAGRISSO pendant ≥ 1 mois et une réduction de la fertilité a été observée chez le rat mâle après l'exposition à TAGRISSO pendant 3 mois. Ces résultats ont été observés à des concentrations plasmatiques d'importance clinique. Les altérations pathologiques observées dans les testicules après un mois d'administration étaient réversibles chez le rat; toutefois, chez le chien, une conclusion définitive sur la réversibilité des lésions ne peut être formulée.

Les études chez l'animal indiquent que la fertilité pourrait être réduite chez les femelles par un traitement par TAGRISSO. Dans les études de toxicité à doses répétées, une incidence accrue d'anœstrus, de dégénérescence du corps jaune dans les ovaires et d'un amincissement de l'épithélium dans l'utérus et le vagin a été observée chez des rates exposées à TAGRISSO pendant ≥ 1 mois à des concentrations plasmatiques d'importance clinique. Les altérations pathologiques observées dans les ovaires après un mois d'administration étaient réversibles. Dans une étude de la fertilité des femelles chez le rat, l'administration de TAGRISSO à raison de 20 mg/kg/jour (correspondant environ à la dose clinique recommandée de 80 mg) n'a eu aucun effet sur le cycle œstral ou le nombre de femelles nouvellement gestantes, mais a entraîné une mortalité embryonnaire précoce. Des signes de réversibilité de ces effets ont été constatés 1 mois après l'arrêt de l'administration.

Dans une étude modifiée sur le développement embryofœtal chez le rat, l'osimertinib a entraîné de l'embryolétalité lorsqu'il a été administré à des rates gravides avant l'implantation embryonnaire. Ces effets ont été observés à la dose maternelle tolérée de 20 mg/kg/jour, où l'exposition était équivalente à l'exposition humaine à la dose recommandée de 80 mg/jour (selon l'ASC totale). L'exposition à des doses de 20 mg/kg et plus pendant l'organogénèse a entraîné une réduction du poids fœtal, mais aucun effet néfaste sur la morphologie fœtale externe ou viscérale. L'administration d'osimertinib à des rates gravides pendant toute la gestation et ensuite au début de la lactation donne lieu à une exposition des petits à l'osimertinib et à ses métabolites ainsi qu'à une réduction de leur survie et une réduction marquée de leur croissance (à des doses de 20 mg/kg et plus).

RÉFÉRENCES

1. C.A. Eberlein, D. Stetson, A.A. Markovets *et al.* Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models. *Cancer Res* June 15, 75; 2489, 2015.
2. Cross D, Ashton S, Ghiorghiu S *et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* Sep;4(9):1046-61, 2014.
3. Finlay MR, Anderton M, Ashton S *et al.* Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem.* 57(20):8249-67, 2014.
4. K.S. Thress, C.P. Paweletz, E. Felip *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nature Medicine*, 21,560–562, 2015.
5. P.A. Jänne, J. Chih-Hsin Yang, D.W. Kim *et al.* AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 372:1689-1699, 2015.
6. Planchard D, Brown K, Kim D-W *et al.* Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemother Pharmacol*, 77(4):767-76, 2016.
7. Remon J, Planchard D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncol*; 11(22): 3069-3081, 2015.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

TAGRISSO est utilisé chez les adultes pour traiter un type de cancer appelé «cancer du poumon non à petites cellules». Il est utilisé lorsque :

- Le cancer est localement avancé ou métastatique. Cela signifie qu'on ne peut l'enlever par chirurgie ou qu'il s'est disséminé dans d'autres parties du corps.
- Le cancer a progressé avec un autre traitement médicamenteux ou après la fin de celui-ci. Cela comprend un traitement avec des médicaments qu'on appelle inhibiteurs de l'EGFR, qui sont administrés pour empêcher le cancer de croître et pour faire régresser les tumeurs. L'abréviation EGFR signifie *Epidermal Growth Factor Receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique).
- Le cancer donne un résultat positif au dépistage d'une mutation appelée mutation T790M de l'EGFR. Ce test doit être effectué avant de commencer un traitement par TAGRISSO.

Il a été approuvé avec conditions. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit agit comme prévu. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité et être de haute qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit ce qui suit : indiquer clairement dans la monographie qu'il s'agit d'une approbation avec conditions, soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il agit comme prévu, assurer une surveillance active après la vente et en communiquer les résultats à Santé Canada.

TAGRISSO^{MC}

Comprimés d'osimertinib

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

Mises en garde et précautions importantes

TAGRISSO ne devrait être prescrit que par un médecin ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments contre le cancer.

Maladie pulmonaire interstitielle (y compris la pneumonite) : poumons enflammés ou cicatrisés. Cela peut entraîner le décès dans certains cas.

Allongement de l'intervalle QT : signal électrique anormal du cœur.

Altération de la fonction ventriculaire gauche et myocardiopathie : lorsque le cœur est faible et est incapable de pomper suffisamment pour irriguer l'organisme en sang. Ces situations peuvent entraîner la mort.

Comment TAGRISSO agit-il?

- Un test a montré que votre cancer est lié à une modification particulière de l'EGFR appelée T790M. C'est ce qu'on appelle la mutation T790M de l'EGFR.
- En raison de cette mutation T790M, il se peut que les médicaments que vous avez pris auparavant pour bloquer l'EGFR ne soient plus efficaces.
- TAGRISSO est un type de médicament qui cible la mutation T790M et peut aider à ralentir ou à stopper la croissance de votre cancer du poumon. Il peut également aider à rétrécir la tumeur. Il a été démontré que TAGRISSO produisait des effets sur la tumeur après 6 à 12 semaines de traitement. Toutefois, ce délai peut varier selon les patients.

Quels sont les ingrédients de TAGRISSO?

Ingrédient médicinal : mésylate d'osimertinib

Ingrédients non médicinaux : oxyde de fer noir, mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose de basse substitution, macrogol, alcool de polyvinyle, oxyde de fer rouge, stéaryl fumarate de sodium, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente TAGRISSO?

Comprimés : 40 mg et 80 mg.

TAGRISSO ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'osimertinib ou à l'un des autres ingrédients de TAGRISSO ou du contenant.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TAGRISSO. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous avez été atteint d'une **maladie pulmonaire interstitielle**;
- si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- si vous avez une maladie du foie ou des reins;
- si vous avez d'autres troubles médicaux.

Autres mises en garde

- Vous devrez subir un test pour savoir si votre cancer porte la mutation T790M de l'EGFR avant de prendre TAGRISSO.
- TAGRISSO ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Des **problèmes de peau et d'ongles** peuvent survenir. Vous pourriez présenter une éruption cutanée, une sécheresse de la peau, des démangeaisons et des problèmes avec vos ongles. Ces problèmes sont plus susceptibles de survenir dans les régions exposées au soleil. Ils peuvent comprendre le **périoronxis**, une inflammation ou une infection à l'endroit où l'ongle et la peau se rejoignent sur le côté ou à la base d'un ongle de doigt ou d'orteil. Envisagez d'utiliser régulièrement des hydratants sur la peau et les ongles pour aider à régler ce problème.

Des **problèmes aux yeux** peuvent survenir. Informez tout de suite votre médecin si vous présentez l'un des symptômes de problèmes aux yeux : douleur aux yeux, enflure ou rougeur, vision trouble ou changements soudains à la vision, ou autres changements de la vision. Les problèmes aux yeux peuvent s'aggraver et entraîner une perte de vision s'ils ne sont pas traités. Vous pourriez être plus à risque si vous portez des lentilles cornéennes.

Conduite et utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines si vous vous sentez étourdi ou si vous avez des symptômes qui modifient votre vision ou votre capacité à vous concentrer ou à réagir.

Grossesse, contraception et allaitement – Information destinée aux femmes et aux hommes

Grossesse – Information destinée aux femmes

- Vous ne devez pas prendre TAGRISSO si vous êtes enceinte. Ce produit pourrait être nocif pour le bébé à naître.
- TAGRISSO peut provoquer une fausse couche.
- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez TAGRISSO. Si vous êtes apte à devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous devenez enceinte au cours du traitement, avisez votre médecin immédiatement. Votre médecin décidera avec vous si vous devez continuer à prendre TAGRISSO.
- Si vous prévoyez devenir enceinte après la dernière dose de ce médicament, consultez votre médecin, car il se pourrait qu'il reste du médicament (TAGRISSO) dans votre organisme après la dernière dose.

Grossesse – Information destinée aux hommes

Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez TAGRISSO, avisez votre médecin immédiatement.

Contraception - Information destinée aux femmes et aux hommes

Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

TAGRISSO peut modifier l'efficacité de certaines méthodes de contraception, y compris «la pilule». Parlez avec votre médecin des méthodes de contraception les plus appropriées. Vous pourriez devoir ajouter une méthode de barrière à votre méthode actuelle de contraception.

Les hommes qui prennent TAGRISSO doivent utiliser un condom parce que le médicament peut passer dans le sperme.

Après avoir terminé le traitement par TAGRISSO :

- Les **femmes** doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 2 mois.
- Les **hommes** doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 4 mois.

Allaitement

N'allaites pas pendant que vous prenez TAGRISSO. Celui-ci pourrait passer dans le lait maternel et être nocif pour le bébé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous pourriez prendre, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce, car TAGRISSO peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent. De plus, certains médicaments peuvent modifier la façon dont TAGRISSO agit. Par exemple :

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TAGRISSO :

Certains médicaments réduisent l'efficacité de TAGRISSO :

- Phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les convulsions ou les crises d'épilepsie.
- Rifabutine ou rifampine. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la tuberculose.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il s'agit d'un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

TAGRISSO peut réduire l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets secondaires :

- Warfarine – utilisée pour traiter les caillots sanguins
- Pimozide – utilisé pour traiter les maladies mentales
- Tizanidine – utilisée comme relaxant musculaire
- Médicaments à base de statines – utilisés pour réduire le taux de cholestérol

- Contraceptifs hormonaux oraux – utilisés pour prévenir la grossesse
- Phénytoïne et S-méphénytoïne – utilisées pour traiter les convulsions ou les crises d'épilepsie
- Alfentanil, fentanyl et autres analgésiques – utilisés pour les interventions chirurgicales
- Cyclosporine, sirolimus et tacrolimus – utilisés chez les patients subissant une transplantation
- Daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel et topotécan – utilisés pour traiter le cancer
- Antimigraineux appelés «alcaloïdes de l'ergot» (comme l'ergotamine ou la dihydroergotamine)
- Quinidine, digoxine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, vérapamil, diltiazem, procaïnamide, dronédarone, flécaïnide, propafénone – utilisés pour traiter les problèmes cardiaques
- Diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B et corticostéroïdes à dose élevée – médicaments qui peuvent changer les taux d'électrolytes

Comment prendre TAGRISSO?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les directives de votre médecin ou pharmacien. N'arrêtez pas de prendre ce médicament – consultez d'abord votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament selon les directives de votre médecin, votre cancer pourrait recommencer à croître. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez TAGRISSO :

- Par la bouche, avec ou sans aliments, à peu près à la même heure chaque jour.
- En avalant le comprimé entier avec de l'eau. NE PAS broyer, couper ou mâcher le comprimé.

Si vous avez de la difficulté à avaler le comprimé, vous pouvez le mélanger avec de l'eau :

- Mettez le comprimé dans un verre – ne pas broyer, couper ou mâcher le comprimé.
- Ajoutez 50 mL d'eau non gazeuse à température ambiante – n'utiliser aucun autre liquide.
- Remuez le liquide jusqu'à ce que le comprimé soit réduit en toutes petites particules – le comprimé ne va pas complètement se dissoudre.
- Buvez le liquide immédiatement.
- Pour vous assurer d'avoir bien pris tout le médicament, rincez soigneusement le verre avec 50 mL d'eau et buvez le liquide.

Dose habituelle pour adultes : 1 comprimé par jour en une dose unique.

Dose recommandée : 80 mg par jour.

Si nécessaire, votre médecin pourrait réduire votre dose à 40 mg par jour.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TAGRISSO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant votre dose suivante, sautez la dose oubliée. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

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

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant TAGRISSO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Perte d'appétit, ulcères dans la bouche
- Maux de tête, étourdissements, diminution de la capacité à se concentrer ou à réagir
- Faiblesse, sensation de fatigue
- Maux de dos
- Toux

TAGRISSO peut entraîner des résultats anormaux aux examens. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces examens. Ceux-ci comprennent des examens cardiaques tels que l'échocardiographie et l'électrocardiogramme (ECG). Un examen des yeux pourrait être nécessaire. Il faut procéder à des analyses sanguines avant de commencer à prendre TAGRISSO et durant le traitement. Votre médecin interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diarrhée intermittente : au moins 3 selles molles ou liquides par jour.	√		
Stomatite : ulcère ou lésion, régions rouges et enflammées sur les lèvres ou à l'intérieur de la bouche.	√		
Diminution du nombre de globules blancs (leucocytes ou neutrophiles) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		√	
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins
	<p>Troubles de la peau et des ongles : démangeaisons, peau sèche, éruption cutanée, rougeur.</p> <p>Périonyxis : ampoules rouges, chaudes, douloureuses et remplies de pus autour de l'ongle, avec enflure. Ongles détachés, de couleur ou de forme anormales.</p>		
<p>Problèmes aux yeux : difficulté à voir, vision trouble.</p> <p>Infection de l'œil (conjonctivite) : démangeaisons et rougeur dans les yeux, avec écoulement et enflure.</p> <p>Blépharite : enflure des paupières.</p> <p>Kératite (yeux rouges avec sensation de sable) : douleur aux yeux et sensibilité à la lumière.</p>		√	
FRÉQUENT			
<p>Maladie pulmonaire interstitielle, pneumonite, pneumonie : essoufflement grave ou s'aggravant subitement, respiration sifflante, fatigue parfois accompagnée de toux ou de fièvre. Respiration douloureuse. Cela peut entraîner le décès dans certains cas.</p>		√	
<p>Perturbation du rythme cardiaque, y compris fréquence cardiaque rapide (tachycardie), fréquence cardiaque lente (bradycardie), battements cardiaques irréguliers ou sautés ou symptômes de l'allongement de l'intervalle QT tels que fatigue, faiblesse, étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère ou perte de conscience.</p>		√	
<p>Dysfonctionnement ventriculaire gauche, myocardiopathie et insuffisance cardiaque congestive : fatigue accompagnée d'une enflure des chevilles, essoufflement, en particulier en position allongée.</p>		√	
Douleurs à la poitrine		√	
<p>Trouble du foie, jaunisse, toxicité ou insuffisance : peau ou yeux jaunes, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.</p>		√	
PEU FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins
Thrombose veineuse profonde (TVP), caillot sanguin dans un vaisseau : enflure, rougeur et douleur dans une région de l'organisme.		√	
Embolie pulmonaire : essoufflement, douleurs à la poitrine, en particulier à l'inspiration et crachat de sang.		√	
Accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragie cérébrale. Saignement et enflure dans le cerveau : maux de tête intenses. Faiblesse ou incapacité de bouger les bras, les jambes ou le visage. Difficulté à parler, sensation de malaise ou perte de conscience. Étourdissements, vision trouble, crise convulsive (convulsions).		√	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Épanchement pleural (liquide autour des poumons) : douleurs à la poitrine. Difficulté à respirer ou respiration douloureuse, toux.		√	
Œdème pulmonaire (liquide dans les alvéoles des poumons) : difficulté à respirer qui s'aggrave en position allongée. Crachat de sang ou expectorations mousseuses teintées de sang.		√	
Nausées, constipation	√		
Réduction de la fonction rénale : changement dans la fréquence d'uriner, douleur en urinant, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue	√		
Insuffisance respiratoire aiguë : aggravation soudaine de l'essoufflement, coloration bleuâtre de la peau, des lèvres et des ongles, battements cardiaques irréguliers, somnolence, perte de conscience.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet](#);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais), ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](#).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée sur la plaquette alvéolée et la boîte après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conservez les comprimés TAGRISSO à température ambiante (15-30 °C).
- N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou semble avoir été altéré.

Pour en savoir plus sur TAGRISSO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada, sur le site Web de la compagnie à www.astrazeneca.ca, ou encore, en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Des questions ou préoccupations? – 1-800-461-3787
Questions or concerns – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

TAGRISSO^{MC} et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

©AstraZeneca 2016

Dernière révision : 5 juillet 2016