

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pf **VIZIMPRO**^{MC}

Dacomitinib

Comprimés oraux de dacomitinib (sous forme de monohydrate de dacomitinib)
à 15 mg, à 30 mg et à 45 mg

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

Inhibiteur de tyrosine kinase (L01EB07)

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de l'approbation initiale :
29 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243393

**MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique
(4.2) 07/2020**

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament (9.2)
07/2020**

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique (10.3)
07/2020**

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
7.1.5 Troubles cardiaques	14
7.1.6 Patients présentant des métastases au cerveau	14
7.1.7 Race	14
7.1.8 Sexe	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	15
8.3 Effets indésirables signalés chez < 10 % des patients lors des essais cliniques	17
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants	18

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1	Aperçu.....	18
9.2	Interactions médicament-médicament	19
9.3	Interactions médicament-aliments	22
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.5	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	22
9.6	Interactions médicament-mode de vie	22
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d’action	22
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
13	ESSAIS CLINIQUES	26
13.1	Méthodes et données démographiques	26
13.2	Résultats.....	28
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VIZIMPRO (dacomitinib) est indiqué pour :

- le traitement de première intention des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique non résécable avec présence confirmée d'une mutation de type délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Un test validé est requis pour vérifier la présence d'une mutation de l'EGFR (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*)

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VIZIMPRO chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VIZIMPRO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours de l'étude de phase III ARCHER 1050, 94/227 patients (41,4 %) traités par VIZIMPRO avaient ≥ 65 ans. On n'a constaté aucune différence clinique significative sur le plan de l'efficacité entre les groupes de patients âgés de < 65 ans et de ≥ 65 ans. Les patients ayant ≥ 65 ans ont présenté un plus grand nombre d'effets indésirables graves (EIG) (33,0 % vs 23,3 %), d'effets indésirables (EI) de grade 3 (55,3 % vs 48,1 %) et d'abandons définitifs du traitement à cause des EI (26,6 % vs 11,3 %) que les patients ayant < 65 ans. Il faut surveiller étroitement les personnes âgées pour déceler tout effet toxique lié au médicament. Bien qu'il soit impossible de tirer de conclusions en raison de la petite taille de l'échantillon (28/227; 12,3 %), les analyses exploratoires de sous-groupes n'ont révélé aucun bienfait au regard des paramètres d'évaluation de l'efficacité chez les patients de plus de 75 ans traités par VIZIMPRO comparativement aux patients de plus de 75 ans traités par le géfitinib.

2 CONTRE-INDICATIONS

VIZIMPRO (dacomitinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section 6 – FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par VIZIMPRO (dacomitinib) doit être prescrit et surveillé par un médecin qualifié qui a de l'expérience dans l'administration de médicaments anticancéreux.

- La présence d'une mutation de l'EGFR doit être confirmée avant le début du traitement par VIZIMPRO (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire; ESSAIS CLINIQUES)

Les manifestations indésirables suivantes sont considérées comme cliniquement importantes et/ou menaçant le pronostic vital :

- diarrhée, parfois mortelle (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif);
- toxicité cutanée sévère, y compris des cas d'exfoliation cutanée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire);
- pneumopathie interstitielle/pneumonite, parfois mortelles (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant l'instauration d'un traitement par VIZIMPRO (dacomitinib), il faut confirmer la présence de mutations de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) par un test validé (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de VIZIMPRO est de 45 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique inacceptable.

Des modifications posologiques peuvent être nécessaires chez certains patients pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité. Si une réduction de la dose de VIZIMPRO est nécessaire, on doit procéder en suivant le barème établi dans le tableau 1. Veuillez consulter le tableau 2 pour obtenir les lignes directrices relatives aux modifications de la dose et à la prise en charge en cas d'effets indésirables.

Tableau 1. Modifications posologiques de VIZIMPRO recommandées en cas d'effets indésirables

Niveau de dose	Dose (une fois par jour)
Dose initiale recommandée	45 mg
Première réduction de la dose	30 mg
Deuxième réduction de la dose	15 mg

Tableau 2. Recommandations relatives aux modifications posologiques de VIZIMPRO et à la prise en charge en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Modifications posologiques
Pneumopathie interstitielle/pneumonite	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de VIZIMPRO durant l'évaluation diagnostique de pneumopathie interstitielle/pneumonite. • Cesser définitivement l'administration de VIZIMPRO si le diagnostic de pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus est confirmé.
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> • En présence d'une diarrhée de grade 1, aucune modification de la dose n'est nécessaire. Instaurer un traitement par un antidiarrhéique (p. ex., le lopéramide) dès l'apparition de la diarrhée. Encourager le patient à prendre des liquides en quantité suffisante. • En présence d'une diarrhée de grade 2 ne s'améliorant pas jusqu'à un grade ≤ 1 en 24 heures malgré la prise d'antidiarrhéiques (p. ex., le lopéramide) et de liquides en quantité suffisante, interrompre le traitement par VIZIMPRO jusqu'à ce que la diarrhée soit de grade ≤ 1. Reprendre le traitement par VIZIMPRO au même niveau de dose ou envisager une réduction de dose de 1 niveau s'il y a récurrence de diarrhée de grade 2. • En présence d'une diarrhée de grade ≥ 3, interrompre le traitement par VIZIMPRO. Traiter avec un antidiarrhéique (p. ex., le lopéramide) et un apport suffisant en liquides par voie orale ou encore un apport suffisant en liquides ou en électrolytes par voie intraveineuse, selon les circonstances, jusqu'à ce que la diarrhée soit de grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par VIZIMPRO en réduisant la dose de 1 niveau.
Effets indésirables cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • En présence d'une éruption cutanée ou d'une atteinte cutanée érythémateuse de grade 1, aucune modification de la dose n'est nécessaire. Instaurer le traitement approprié (p. ex., antibiotiques, stéroïdes topiques, émollients). • En présence d'une exfoliation cutanée de grade 1, aucune modification de la dose n'est nécessaire. Instaurer le traitement approprié (p. ex., antibiotiques oraux et stéroïdes topiques). • En présence d'une éruption cutanée, d'une atteinte cutanée érythémateuse ou d'une exfoliation cutanée de grade 2, aucune modification de la dose n'est nécessaire. Instaurer le traitement approprié et prescrire un traitement additionnel (p. ex., antibiotiques oraux et stéroïdes topiques). • Si l'éruption cutanée, l'atteinte cutanée érythémateuse ou l'exfoliation cutanée de grade 2 persiste, interrompre le traitement par VIZIMPRO. Si l'affection revient à un grade ≤ 1, reprendre le traitement par VIZIMPRO au même niveau de dose ou envisager une réduction de dose de 1 niveau. • En présence d'une éruption cutanée, d'une atteinte cutanée érythémateuse ou d'une exfoliation cutanée de grade ≥ 3, interrompre le traitement par VIZIMPRO. Instaurer ou

Effets indésirables	Modifications posologiques
	poursuivre le traitement approprié et/ou prescrire un traitement additionnel (p. ex., antibiotiques à large spectre par voie orale ou intraveineuse et stéroïdes topiques). Lorsque l'affection revient à un grade ≤ 1 , reprendre le traitement par VIZIMPRO en réduisant la dose de 1 niveau.
Autre	<ul style="list-style-type: none"> • En présence d'un effet toxique intolérable de grade 2, interrompre l'administration de VIZIMPRO jusqu'à ce que les symptômes soient de grade ≤ 1. Une fois le patient rétabli, reprendre le traitement par VIZIMPRO en réduisant la dose de 1 niveau. • En présence d'un effet toxique de grade ≥ 3, interrompre le traitement par VIZIMPRO jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Une fois le patient rétabli, reprendre le traitement par VIZIMPRO en réduisant la dose de 1 niveau.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de VIZIMPRO en présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) (*voir* la section 10.3 – MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de VIZIMPRO en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (CICr ≥ 30 mL/min). La dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min) ou nécessitant une hémodialyse n'a pas été établie (*voir* la section 10.3 – Pharmacocinétique).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de VIZIMPRO lorsqu'il est administré à des personnes âgées (≥ 65 ans) (*voir* la section 10.3 – Pharmacocinétique).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de VIZIMPRO chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

4.3 Administration

VIZIMPRO doit être pris une fois par jour, avec ou sans aliments, jusqu'à la progression de la maladie ou à la survenue d'un effet toxique inacceptable.

Il faut conseiller aux patients de prendre la dose prescrite à la même heure chaque jour. Toutefois, il est recommandé de la prendre dans les mêmes conditions (soit toujours à jeun ou toujours après le même type de repas) afin d'éviter toute élévation inattendue de la concentration plasmatique du dacomitinib.

4.4 Dose oubliée

Si le patient vomit ou qu'il oublie une dose, il ne doit pas prendre une dose supplémentaire : il doit simplement prendre la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

La dose la plus élevée de dacomitinib administrée à un petit nombre de patients au cours d'études cliniques a été de 105 mg (6 doses toutes les 12 heures tous les 14 jours). Les effets indésirables observés à des doses supérieures à 45 mg une fois par jour ont surtout été de nature gastro-intestinale, dermatologique et constitutionnelle (p. ex., fatigue, malaise et perte de poids).

On ne connaît aucun antidote du dacomitinib. En cas de surdosage soupçonné, interrompre le traitement par VIZIMPRO (dacomitinib) et instaurer un traitement symptomatique et des mesures de soutien générales.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 15 mg, à 30 mg et à 45 mg	Monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate de sodium amylic Contenu de la pellicule d'enrobage : bleu Opadry II® 85F30716 contenant : FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium; macrogol/PEG 3350; alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé; talc; dioxyde de titane

Comprimés à 45 mg : comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe, à libération immédiate, portant « Pfizer » gravé sur une face et « DCB45 » sur l'autre.

Comprimés à 30 mg : comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe, à libération immédiate, portant « Pfizer » gravé sur une face et « DCB30 » sur l'autre.

Comprimés à 15 mg : comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe, à libération immédiate, portant « Pfizer » gravé sur une face et « DCB15 » sur l'autre.

Flacons de polyéthylène de haute densité contenant un dessiccateur, munis d'un bouchon à

l'épreuve des enfants et renfermant 30 comprimés pelliculés.

Plaquettes alvéolées en aluminium contenant 10 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 30 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les mises en garde et précautions énumérées ci-dessous sont fondées sur les données groupées concernant 394 patients ayant reçu VIZIMPRO à 45 mg une fois par jour comme traitement du CPNPC avec mutations activatrices de l'EGFR lors d'études cliniques.

Généralités

Médicaments métabolisés par la CYP2D6

VIZIMPRO accroît l'exposition à d'autres médicaments métabolisés par la CYP2D6 (ou diminue l'exposition à leurs métabolites actifs), ce qui peut entraîner des effets toxiques. On doit éviter l'usage concomitant de VIZIMPRO et de substrats de la CYP2D6 lorsqu'une élévation minimale de la concentration du substrat de la CYP2D6 peut entraîner des effets toxiques graves ou menaçant le pronostic vital (*voir* la section 9 – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée sur le dacomitinib.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Aucune étude n'a été menée sur les effets de VIZIMPRO sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Toutefois, les patients prenant VIZIMPRO qui ressentent de la fatigue doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

Appareil digestif

Diarrhée

La diarrhée a été signalée chez 86,3 % des patients recevant VIZIMPRO. Une diarrhée de grade 3 a été notée chez 10,7 % des patients et une diarrhée grave, chez 1,8 % des patients. Le décès est survenu chez 0,3 % des patients. Chez les patients recevant VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation de diarrhée tous grades confondus et avant le pire épisode a été de 1 semaine et de 2 semaines, respectivement. La durée médiane de la diarrhée tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 20 semaines et de 1 semaine, respectivement. La diarrhée a dicté la réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif chez 7,7 %, 10,4 % et 0,5 % des patients, respectivement. La diarrhée chez les patients recevant VIZIMPRO a été associée à une insuffisance rénale aiguë et à un déséquilibre électrolytique sévère.

Il faut traiter de façon proactive la diarrhée dès ses premières manifestations, particulièrement durant les 2 premières semaines d'un traitement par VIZIMPRO, en combinant un apport en liquides adéquat à l'administration d'antidiarrhéiques de façon continue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de selles molles pendant 12 heures. Au besoin, on peut augmenter la dose de l'antidiarrhéique (p. ex., le loperamide) jusqu'à la plus forte dose approuvée recommandée. Surveiller les signes de déshydratation. Il peut être nécessaire d'interrompre l'administration de VIZIMPRO et/ou d'en réduire la dose. Les patients doivent avoir un apport oral en liquides adéquat; en cas de déshydratation, on doit leur administrer des liquides et des électrolytes par voie intraveineuse (*voir* la section 4 – POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Tableau 2.)

Hépatotoxicité et élévation des taux de transaminases

Une élévation des taux de transaminases (hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse des transaminases) a été signalée au cours du traitement par VIZIMPRO. Une élévation des taux de transaminases de grade 1 à 3, mais surtout de grade 1 (12,4 %), a été signalée chez 15,2 % des patients recevant VIZIMPRO. Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 0 %, 1,0 % et 0,3 % des patients, respectivement. Chez les patients recevant VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première élévation des taux de transaminases tous grades confondus et avant la pire élévation des taux a été de 12 semaines dans les deux cas. La durée médiane de l'élévation des taux de transaminases tous grades confondus et de grade ≥ 3 était de 12 semaines et de 1 semaine, respectivement. Chez les patients atteints d'un CPNPC traités par le dacomitinib à 45 mg une fois par jour, des cas isolés d'hépatotoxicité ont été signalés chez 5 (1,3 %) patients. Dans l'ensemble du programme de recherche sur le dacomitinib, l'insuffisance hépatique a été mortelle chez 1 patient; par conséquent, une évaluation périodique de la fonction hépatique est recommandée. Il faut interrompre le traitement chez les patients recevant le dacomitinib qui présentent une élévation sévère des taux de transaminases.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Présence d'une mutation de l'EGFR

La présence d'une mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) doit être confirmée avant l'instauration du traitement par VIZIMPRO. Seuls les patients qui présentent des mutations activatrices de l'EGFR peuvent être traités par VIZIMPRO. Un test rigoureux et bien validé doit être utilisé afin d'éviter le risque de résultats faussement négatifs ou positifs.

L'absence d'antécédents de tabagisme, une histologie d'adénocarcinome et le sexe féminin représentent des caractéristiques cliniques qui se sont révélées être des facteurs prédictifs indépendants de mutations de l'EGFR chez les patients, qu'ils soient asiatiques ou non. La fréquence des tumeurs présentant une mutation de l'EGFR a été plus élevée chez les patients asiatiques que chez les non-asiatiques. Le choix du traitement ne doit pas reposer sur ces caractéristiques cliniques; toutefois, celles-ci peuvent être utiles dans le choix du test permettant d'établir la présence ou non d'une mutation. La présence d'une mutation de l'EGFR doit être confirmée avant l'instauration du traitement par VIZIMPRO.

Résultats biologiques

La fonction rénale et les électrolytes sériques (potassium, calcium et magnésium) doivent être évalués à intervalles réguliers pendant le traitement, particulièrement chez les patients exposés à un risque de déshydratation (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et Appareil cardiovasculaire). Toute anomalie doit être corrigée rapidement.

Fonction visuelle

Kératite

La kératite est survenue chez 1,8 % des patients traités par VIZIMPRO, et elle était grave dans 0,3 % de ces cas. Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 0,3 % des patients dans chacun des cas. Chez les patients recevant VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation de kératite tous grades confondus et avant le pire épisode a été de 40 semaines dans les deux cas. La durée médiane de la kératite tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 17 semaines et de 10 semaines, respectivement.

Il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des symptômes oculaires apparaissent. Les patients présentant des symptômes évocateurs d'une kératite doivent être rapidement dirigés vers un ophtalmologiste. L'administration de VIZIMPRO doit être interrompue en présence d'une kératite de grade 2, 3 ou 4, puis reprise en réduisant la dose de 1 niveau lorsque la kératite atteint un grade ≤ 1 .

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite, y compris une manifestation mortelle, ont été signalés chez 2,0 % des patients recevant VIZIMPRO; 0,8 % de ces cas étaient graves (*voir* la section 8.2 – EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Pneumopathie interstitielle). Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 0 %, 0,5 % et 1,3 % des patients, respectivement. Chez les patients traités par VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation de pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus et avant le pire épisode a été de 16 semaines dans les deux cas. La durée médiane de la pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 21 semaines et de 3 semaines, respectivement.

Il importe d'évaluer soigneusement tous les patients en cas d'apparition soudaine de symptômes pulmonaires ou d'aggravation inexplicée de tels symptômes (p. ex., dyspnée, toux, fièvre) afin d'écartier la possibilité d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite. On doit interrompre le traitement par VIZIMPRO pendant l'évaluation de ces symptômes. S'il y a confirmation de pneumopathie interstitielle/pneumonite, on doit cesser l'administration de VIZIMPRO de façon définitive et instaurer un traitement approprié au besoin (*voir* la section 4 – POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Tableau 2).

Santé sexuelle

Reproduction

D'après des études chez l'animal, VIZIMPRO peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte (*voir* la section 14 – TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de VIZIMPRO aux femmes enceintes. Selon des études sur la reproduction animale, l'administration de dacomitinib à des rates gravides durant l'organogenèse a provoqué une toxicité embryo-fœtale lorsque la mère avait été exposée à une dose d'environ 2,4 fois l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain.

On doit informer les femmes aptes à procréer qu'elles doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par VIZIMPRO. Il faut conseiller aux femmes aptes procréer et à leur partenaire d'utiliser des méthodes contraceptives adéquates pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt définitif de celui-ci.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée sur VIZIMPRO. Des études non cliniques sur l'innocuité ont révélé une atrophie réversible de l'épithélium dans le col de l'utérus et le vagin de rates, mais aucun effet sur les organes reproducteurs n'a été constaté chez les rats ou les chiens mâles (*voir* la section 14 – TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Appareil tégumentaire

Éruption cutanée

Une éruption cutanée a été signalée chez 77,9 % des patients traités par VIZIMPRO, et elle a été de grade 3 chez 20,8 % des patients. Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 27,3 %, 18,8 % et 1,8 % des patients, respectivement.

Réactions cutanées exfoliatives

Des réactions cutanées sévères, y compris l'éruption exfoliative, l'exfoliation cutanée, l'érythème polymorphe et la dermatite bulleuse, ont été signalées chez 7,4 % des patients. Des réactions cutanées exfoliatives de grade 3 ont été signalées chez 1,8 % des patients traités par VIZIMPRO. Les réactions cutanées exfoliatives ont dicté une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif chez 1,0 %, 1,5 % et 0,3 % des patients, respectivement. Bien que le lien de cause à effet n'ait pu être évalué en raison de traitements concomitants, un cas de syndrome de Stevens-Johnson de grade 4 a été signalé chez un patient recevant VIZIMPRO.

Chez les patients traités par VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation d'éruption cutanée ou d'atteinte cutanée érythémateuse et avant le pire épisode a été de 2 semaines environ et de 7 semaines, respectivement. La durée médiane de l'éruption cutanée et de l'atteinte érythémateuse tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 44 semaines et de 3 semaines, respectivement. Le temps médian écoulé avant la première manifestation d'exfoliation cutanée et avant le pire épisode a été de 8 semaines et de 9 semaines, respectivement. La durée médiane de l'exfoliation cutanée tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 7 semaines et de 2 semaines, respectivement.

L'éruption cutanée, l'atteinte cutanée érythémateuse et l'exfoliation cutanée peuvent apparaître ou s'aggraver si la peau est exposée au soleil. Les patients qui s'exposent au soleil doivent porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire. Une intervention précoce est recommandée. Il peut être nécessaire d'interrompre l'administration de VIZIMPRO et/ou d'en réduire la dose et d'instaurer un traitement additionnel au besoin (p. ex., antibiotiques, stéroïdes topiques et émoullissants) (*voir* la section 4 – POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Tableau 2).

Paronychie

La paronychie a été signalée chez 60,7 % des patients traités par VIZIMPRO; une paronychie de grade 3 est survenue chez 7,9 % des patients. Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 13,8 %, 9,9 % et 0 % des patients, respectivement. Chez les patients recevant VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation de paronychie tous grades confondus et avant le pire épisode a été de 7 semaines et de 10 semaines, respectivement. La durée médiane de la paronychie tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 45 semaines et de 3 semaines, respectivement.

Il faut informer les patients d'éviter tout traumatisme aux ongles et au bout des doigts, et de s'abstenir d'utiliser des produits chimiques nocifs comme les savons, les détergents et les produits pour les ongles. Il faut conseiller aux patients de garder leurs mains propres et sèches. Si une légère paronychie apparaît, le recours à des antibiotiques/antiseptiques et/ou à des stéroïdes topiques pourrait être bénéfique. Dans les cas de paronychie modérée ou sévère, l'administration d'antibiotiques/antiseptiques et/ou de stéroïdes topiques, de même que l'application périodique de nitrate d'argent pourraient être utiles.

Érythrodysesthésie palmoplantaire

Au cours d'études déterminantes menées chez des patients atteints d'un CPNPC porteurs de mutations activatrices de l'EGFR, l'érythrodysesthésie palmoplantaire est survenue chez 15,2 %

des patients recevant VIZIMPRO. Une érythrodysesthésie palmoplantaire de grade 3 a été signalée chez 1,5 % des patients. Une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement et l'arrêt définitif ont été nécessaires chez 2,6 %, 1,3 % et 0 % des patients, respectivement. Chez les patients traités par VIZIMPRO, le temps médian écoulé avant la première manifestation d'érythrodysesthésie palmoplantaire tous grades confondus et avant le pire épisode a été de 4 semaines et de 6 semaines, respectivement. La durée médiane de l'érythrodysesthésie palmoplantaire tous grades confondus et de grade ≥ 3 a été de 15 semaines et de 2 semaines, respectivement.

L'érythrodysesthésie palmoplantaire peut survenir ou s'aggraver aux zones exposées au soleil. Il est conseillé aux patients qui s'exposent au soleil de porter des vêtements protecteurs et d'appliquer un écran solaire. Une intervention précoce est recommandée. L'interruption du traitement par VIZIMPRO et/ou une réduction de la dose ainsi qu'un traitement additionnel pourraient être nécessaires (p. ex., antibiotiques, stéroïdes topiques et émollients) (*voir la section 4 – POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Tableau 2*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse

VIZIMPRO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte en raison de son mode d'action. Lors d'études sur des rates gravides, les seuls effets observés ont été une diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire de la mère, et une diminution du poids du fœtus (*voir la section 14 – TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de VIZIMPRO aux femmes enceintes.

Il faut informer les patientes qui prennent VIZIMPRO durant leur grossesse ou qui deviennent enceintes durant un traitement par VIZIMPRO des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si VIZIMPRO et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné que le dacomitinib pourrait entraîner des effets indésirables graves chez l'enfant nourri au sein, on doit recommander aux mères de ne pas allaiter pendant qu'elles reçoivent VIZIMPRO et pendant les 2 mois suivant l'arrêt définitif du traitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VIZIMPRO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. L'innocuité et l'efficacité de VIZIMPRO chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours de l'étude ARCHER 1050, 94/227 patients (41 %) traités par VIZIMPRO avaient ≥ 65 ans. La fréquence des effets indésirables suivants a été plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans : diminution de l'appétit

(40,4 % vs 24,1 %), éruptions cutanées (26,6 % vs 11,3 %), inflammation des muqueuses (16,0 % vs 4,5 %) et asthénie (19,1 % vs 8,3 %).

7.1.5 Troubles cardiaques

VIZIMPRO n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients présentant un trouble cardiaque. Par conséquent, l'innocuité de VIZIMPRO dans cette population est inconnue.

7.1.6 Patients présentant des métastases au cerveau

VIZIMPRO n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients ayant déjà eu ou présentant des métastases au cerveau ou aux méninges. Par conséquent, l'innocuité de VIZIMPRO dans cette population est inconnue.

7.1.7 Race

Au cours de l'étude ARCHER 1050, 170/227 patients (74,9 %) traités par VIZIMPRO étaient asiatiques et 57/227 (25,1 %) ne l'étaient pas. Les patients traités par VIZIMPRO qui n'étaient pas asiatiques ont présenté un plus grand nombre d'effets indésirables graves (43,9 % vs 21,8 %) ainsi que d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (63,1 % vs 50,0 %) et de grade 5 (15,8 % vs 7,6 %) que les patients asiatiques.

Les effets indésirables suivants sont survenus plus fréquemment chez les patients asiatiques que chez ceux qui ne l'étaient pas : diarrhée (90,6 % vs 77,2 %), dermatite acnéiforme (56,5 % vs 26,3 %), diminution de l'appétit (33,5 % vs 22,8 %), stomatite (51,2 % vs 21,1 %), paronychie (64,7 % vs 52,6 %), perte de poids (34,1 % vs 0 %), infection des voies respiratoires supérieures (16,5 % vs 0 %), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (23,5 % vs 3,5 %), élévation du taux d'alanine aminotransférase (24,1 % vs 5,3 %) et ulcération buccale (16,5 % vs 0 %).

Les patients qui n'étaient pas asiatiques ont présenté plus fréquemment les effets indésirables suivants que les patients asiatiques : éruption cutanée (50,9 % vs 6,5 %), sécheresse de la peau (36,8 % vs 24,7 %), dyspnée (22,8 % vs 10,0 %), inflammation des muqueuses (35,1 % vs 0,6 %), asthénie (35,1 % vs 5,3 %) et fissures cutanées (21,1 % vs 5,3 %).

7.1.8 Sexe

Au cours de l'étude ARCHER 1050, la fréquence des effets indésirables de grade 3 (57,5 % vs 39,5 %), des réductions de dose (75,3 % vs 49,4 %), des interruptions temporaires (60,3 % vs 51,9 %) et des arrêts définitifs (13,6 % vs 19,9 %) du traitement a été plus élevée chez les femmes (146/227 : 64,3 %) que chez les hommes (81/227 : 35,7 %) traités par VIZIMPRO.

Les femmes ont présenté les effets indésirables suivants plus fréquemment que les hommes : perte pondérale (28,8 % vs 19,8 %), conjonctivite (22,6 % vs 12,3 %), alopecie (29,5 % vs 12,3 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 227 patients atteints de CPNPC non résecable localement avancé ou métastatique porteurs de mutations activatrices de l'EGFR qui ont participé à une étude de phase III, multinationale et multicentrique, menée sans insu avec répartition aléatoire selon une proportion de 1:1 (ARCHER 1050; voir la section 13 – ESSAIS CLINIQUES), comparant le dacomitinib au géfitinib comme traitement de première intention. La durée médiane du traitement était de 66,6 semaines dans le groupe VIZIMPRO et de 52,1 semaines dans le groupe géfitinib.

Les effets indésirables toutes causes confondues qui ont été signalés le plus souvent (> 20 %) chez les patients recevant VIZIMPRO ont été les suivants : diarrhée (87,2 %), éruption cutanée (77,1 %), stomatite (69,6 %), paronychie (65,6 %), perte d'appétit (30,8 %), peau sèche (29,5 %), perte de poids (25,6 %), conjonctivite (24,2 %), élévation des taux de transaminases (23,8 %), alopecie (23,3 %) et toux (21,1 %).

Des effets indésirables graves toutes causes confondues ont été observés chez 27,3 % des patients traités par VIZIMPRO. Les effets indésirables graves qui ont été signalés le plus souvent ($\geq 0,5$ %) chez les patients recevant VIZIMPRO ont été la diarrhée (2,2 %), la pneumopathie interstitielle (1,3 %), l'éruption cutanée (0,9 %) et la perte d'appétit (0,9 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose ont été signalés chez 66,1 % des patients traités par VIZIMPRO. Les principales raisons ayant motivé une réduction de la dose (> 5 %) en raison d'un effet indésirable chez les patients recevant VIZIMPRO ont été l'éruption cutanée (33,0 %), la paronychie (17,6 %) et la diarrhée (8,4 %).

Des manifestations indésirables ayant mené à l'interruption du traitement sont survenues chez 57,3 % des patients traités par VIZIMPRO. Les principaux effets indésirables (> 5 %) ayant mené à l'interruption du traitement ont été l'éruption cutanée (25,1 %), la paronychie (13,2 %) et la diarrhée (9,7 %).

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été signalés chez 17,6 % des patients traités par VIZIMPRO. Les principales raisons ayant motivé un arrêt définitif du traitement (> 0,5 %) associé à des effets indésirables chez les patients recevant VIZIMPRO ont été les suivantes : éruption cutanée (2,6 %), pneumopathie interstitielle (1,8 %), stomatite (0,9 %) et diarrhée (0,9 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables 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 4 et 5 résument les effets indésirables et les anomalies des résultats d'analyse de laboratoire fréquemment observés chez les patients ayant reçu VIZIMPRO dans l'étude ARCHER 1050.

Tableau 4. Effets indésirables survenus pendant le traitement à une incidence $\geq 10\%$ chez les patients de l'étude ARCHER 1050

Système, appareil ou organe	Effets indésirables	Dacomitinib (n = 227)			Géfitinib (n = 224)		
		Tous les grades ^a %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles oculaires	Conjonctivite ^c	24	0,4	0	9	0	0
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée ^b	87	8	0	56	0,9	0
	Stomatite ^d	70	4	0,4	34	0,4	0
	Nausées	19	1,3	0	22	0,4	0
	Constipation	13	0	0	14	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie	13	2	0	13	1,3	0
Épreuves de laboratoire	Élévation des taux de transaminases ⁱ	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	31	3	0	25	0,4	0
	Perte de poids	26	4	0,9	6	1,8	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Douleur aux membres	14	0	0	12	0	0
	Douleur musculosquelettique	12	0,9	0	13	0	0
Troubles psychiatriques	Insomnie	11	0,4	0	15	0	0
Troubles respiratoires	Toux	21	0	0	19	0,4	0
	Dyspnée	13	1,8	0,4	13	1,8	0
	Infection des voies respiratoires supérieures	12	1,3	0	13	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^e	77	24	0	58	0,9	0
	Trouble unguéal ^f	66	8	0	21	1,3	0
	Peau sèche ^g	30	1,8	0	19	0,4	0
	Alopécie	23	0,4	0	13	0	0
	Prurit ^h	20	0,9	0	14	1,3	0
	Érythrodysesthésie palmoplantaire	15	0,9	0	3	0	0
	Dermatite	11	1,8	0	4	0,4	0

Les termes privilégiés correspondent à ceux de la version 19.1 du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Les grades de gravité des effets indésirables correspondent à ceux de la version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI).

^a La mention « Tous les grades » comprend les grades 1 à 5.

^b Manifestation de grade 5 survenue dans le groupe VIZIMPRO.

^c La conjonctivite englobe les termes privilégiés suivants : conjonctivite, sécheresse oculaire, blépharite, kératite, conjonctivite non infectieuse.

^d La stomatite englobe les termes privilégiés suivants : ulcère aphteux, chéilite, sécheresse buccale, inflammation muqueuse, ulcération buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, stomatite.

^e L'éruption cutanée (également désignée par « éruption cutanée/atteinte cutanée érythémateuse ») englobe les termes privilégiés suivants : acné, dermatite acnéiforme, érythème, rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papulaire.

^f Le trouble unguéal englobe les termes privilégiés suivants : ongle incarné, altération de la couleur unguéale, trouble unguéal, infection unguéale, toxicité pour les ongles, onychoclasie, onychomadèse, onycholyse, paronychie.

^g La peau sèche englobe les termes privilégiés suivants : sécheresse cutanée, xérose.

^h Le prurit englobe les termes privilégiés suivants : prurit, éruption pruritique.

ⁱ L'élévation des taux de transaminases englobe les termes privilégiés suivants : élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation des taux de transaminases.

8.3 Effets indésirables signalés chez < 10 % des patients lors des essais cliniques

Les autres effets indésirables (tous les grades) qui ont été signalés chez < 10 % des patients ayant reçu VIZIMPRO à 45 mg au cours de l'étude ARCHER 1050 étaient les suivants :

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue (9,3 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : hypertrichose (1,3 %), exfoliation cutanée (3,1 %), éruption exfoliative (0,4 %), fissures cutanées (9,3 %)

Troubles gastro-intestinaux : vomissements (8,8 %)

Troubles du système nerveux : dysgueusie (7,0 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (1,3 %)^a, pneumonite (1,3 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation (1,3 %)

^a 1 manifestation de grade 5 survenue dans le groupe VIZIMPRO.

Dans les données groupées de patients traités en première intention, les autres effets indésirables (tous les grades) qui ont été signalés chez < 10 % des patients, mais non chez les patients de l'étude ARCHER 1050, étaient les suivants :

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe (1,2 %), saignement du lit unguéal (0,4 %) et inflammation du lit unguéal (0,4 %).

Résultats de l'ECG :

Lors de l'étude ARCHER 1050, 211 patients se sont soumis à un ECG au début, puis après 15 jours de traitement par VIZIMPRO à 45 mg une fois par jour. La variation moyenne de l'intervalle PR le jour 15 par rapport au début était de 6,9 ms (IC à 90 % : de 4,8 à 8,9) (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Tableau 5. Anomalies fréquentes des résultats d'analyse de laboratoire (> 20 % pour tous les grades définis selon les CTCAE du NCI) dans l'étude ARCHER 1050

Épreuve de laboratoire ^a	VIZIMPRO		Géfitinib	
	Variation p/r au départ Tous les grades (%)	Variation p/r au départ jusqu'au grade 3 ou 4 (%)	Variation p/r au départ Tous les grades (%)	Variation p/r au départ jusqu'au grade 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Anémie	44	0,9	26	2,7
Diminution du nombre de globules blancs	14	0,5	21	0,5
Lymphopénie	47	7,3	40	3,5
Biochimie				
Élévation des phosphatases alcalines	22	0,5	22	2,0
Élévation du taux d'ASAT	35	0,5	57	7,7
Élévation du taux d'ALAT	40	1,4	63	13
Élévation de la bilirubinémie totale	16	0,5	22	0,5
Hypocalcémie	33	1,4	28	2,0
Hypomagnésémie	23	0,5	9	0
Hypokaliémie	29	7,2	18	2,0
Hyperglycémie	36	1,0	38	2,5
Hyponatrémie	26	2,9	20	1,5
Créatinine	95	0	88	0,5
Hypoalbuminémie	44	0	34	0

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase

^a Selon le nombre de patients dont les résultats des analyses initiales et des analyses de suivi étaient connus

8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de VIZIMPRO chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Le dacomitinib est métabolisé par la CYP2D6. L'administration concomitante de dacomitinib et d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6 n'a pas entraîné de variation cliniquement pertinente de l'exposition au dacomitinib. Le dacomitinib est un inhibiteur puissant de la CYP2D6; une réduction de la dose peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP2D6.

L'hydrosolubilité du dacomitinib dépend du pH : lorsque le pH est faible (acide), sa solubilité est plus élevée. Il faut éviter l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) durant un traitement par VIZIMPRO. Des antiacides à action locale peuvent être utilisés au besoin.

Les interactions observées et les précautions à prendre sont présentées ci-après.

9.2 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Tableau 6. Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom usuel/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons : dexlansoprazole, ésoméprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole	EC/T	L'administration concomitante d'une seule dose de 45 mg de dacomitinib et de doses multiples de rabéprazole a entraîné une diminution de la C_{max} et de l' $ASC_{0-96 h}$ du dacomitinib d'environ 51 % et 39 %, respectivement.	Éviter lors du traitement par VIZIMPRO.
Substrats de la CYP2D6 lorsqu'une élévation minime de la concentration de ces derniers peut entraîner des effets toxiques graves ou menaçant le pronostic vital : procaïnamide, pimozide et thioridazine	EC/T	L'administration concomitante d'une seule dose orale de 45 mg de dacomitinib a entraîné une augmentation de l'exposition moyenne (ASC_i et C_{max}) au dextrométhorphane, un substrat-sonde de la CYP2D6, de 855 % (ASC_i) et de 874 % (C_{max}), comparativement à l'administration du dextrométhorphane seul.	Éviter lors du traitement par VIZIMPRO.

Nom usuel/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP2D6	EC	L'administration concomitante d'une seule dose orale de 45 mg de dacomitinib en présence de paroxétine (30 mg), un inhibiteur puissant de la CYP2D6, a entraîné une augmentation de 37 % de l'exposition (ASC) au dacomitinib.	La variation du devenir du dacomitinib découlant de l'administration concomitante de paroxétine ne revêt probablement aucune importance clinique, et aucun réglage posologique du dacomitinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec un inhibiteur de la CYP2D6.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique; ASC_i : aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration mesurable

Administration concomitante du dacomitinib et d'inhibiteurs de la CYP2D6

L'administration concomitante d'une seule dose orale de 45 mg de dacomitinib en présence de paroxétine (30 mg), un inhibiteur puissant de la CYP2D6, a entraîné une augmentation de 37 % de l'exposition (ASC) au dacomitinib. La variation du devenir du dacomitinib découlant de l'administration concomitante de paroxétine ne revêt probablement aucune importance clinique, et aucun réglage posologique du dacomitinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec un inhibiteur de la CYP2D6.

Administration concomitante du dacomitinib et de substrats de la CYP2D6

L'administration concomitante d'une seule dose orale de 45 mg de dacomitinib a accru l'exposition moyenne (ASC et C_{max}) au dextrométhorphan, un substrat-sonde de la CYP2D6, de 9,55 fois (ASC) et de 9,74 fois (C_{max}), comparativement à l'administration du dextrométhorphan seul. Il faut éviter d'administrer VIZIMPRO en concomitance avec des substrats de la CYP2D6 lorsqu'une élévation minimale de la concentration de ces derniers peut entraîner des effets toxiques graves ou menaçant la vie. Si d'autres substrats de la CYP2D6 sont administrés en concomitance, consulter leur monographie respective pour connaître les recommandations posologiques lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6. On doit substituer aux médicaments dont les métabolites actifs sont formés à partir de la CYP2D6 un agent de la même classe thérapeutique, car leur administration concomitante avec le dacomitinib peut entraîner une exposition infrathérapeutique.

Administration concomitante du dacomitinib et d'agents qui augmentent le pH gastrique

L'hydrosolubilité du dacomitinib dépend du pH : lorsque le pH est faible (acide), sa solubilité est plus élevée. Selon une étude menée auprès de sujets sains, l'administration concomitante d'une seule dose de 45 mg de dacomitinib et de multiples doses de rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a entraîné une diminution de la C_{max} et de l' $ASC_{0-96 h}$ (aire sous la courbe concentration-temps de 0 à 96 heures après l'administration de la dose) d'environ 51 % et 39 %, respectivement, comparativement à une seule dose de 45 mg de VIZIMPRO administré seul. On doit éviter l'administration d'IPP durant un traitement par VIZIMPRO.

Selon des données provenant de l'observation de 8 patients cancéreux, l'administration d'antiacides à action locale (Maalox® extra-fort) n'a eu aucun effet clinique significatif sur la C_{max} et l' ASC_{inf} du dacomitinib. Des antiacides à action locale peuvent donc être utilisés au besoin. D'après les données cliniques de 16 patients cancéreux issues de diverses études, les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine n'ont eu aucun effet apparent sur la concentration plasmatique minimale de dacomitinib à l'état d'équilibre. Des antiacides à action locale peuvent être utilisés au besoin. Si l'emploi d'un antagoniste des récepteurs H_2 de l'histamine est requis, VIZIMPRO doit être administré 2 heures avant ou au moins 10 heures après la prise d'un tel agent.

Effet du dacomitinib et de l'O-déméthyl DACOMITINIB sur les isoenzymes du CYP

Selon des évaluations in vitro, il est peu probable que le dacomitinib et son métabolite, l'O-déméthyl DACOMITINIB, inhibent l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5 lorsqu'ils sont utilisés à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique, mais ils peuvent inhiber l'activité de la CYP2D6.

Des évaluations in vitro indiquent qu'il est peu probable que le dacomitinib induise les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique.

Effet du dacomitinib sur les molécules de transport

Selon des évaluations in vitro, il est peu probable que le dacomitinib inhibe l'activité des molécules de transport suivantes lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique : glycoprotéine P (P-gp) (dans la circulation générale), transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3, transporteur de cation organique OCT2, et polypeptides transporteur d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. Il pourrait toutefois inhiber l'activité de la P-gp (dans les voies digestives), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (dans la circulation générale et les voies digestives) et du transporteur OCT1 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Effet du dacomitinib sur les isoenzymes du système UGT

Des évaluations in vitro indiquent qu'il est peu probable que le dacomitinib inhibe les isoenzymes du système UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase) 1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 et UGT2B15 lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique, mais qu'il pourrait inhiber l'isoenzyme UGT1A1.

9.3 Interactions médicament-aliments

VIZIMPRO peut être pris avec ou sans aliments.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Il n'existe pas de données à ce sujet.

9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il n'existe pas de données à ce sujet.

9.6 Interactions médicament-mode de vie

Il n'existe pas de données à ce sujet.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le dacomitinib est un inhibiteur de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER) (EGFR/HER1, HER2 et HER4) qui exerce une activité clinique en présence de mutations de l'EGFR comportant des délétions dans l'exon 19 ou la substitution L858R dans l'exon 21. Contrairement aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération (géfitinib et erlotinib), qui sont des inhibiteurs réversibles ciblant de manière sélective l'EGFR, le dacomitinib est un ITK de deuxième génération qui se lie de façon sélective et irréversible aux trois récepteurs de la famille des HER, ce qui prolonge l'effet inhibiteur. Le dacomitinib a procuré une inhibition, liée à la dose, des récepteurs de la famille des HER, y compris en présence de mutations de l'EGFR, et un puissant effet antitumoral chez des souris porteuses de xénogreffes de tumeurs humaines.

Des études chez des souris ont montré que le dacomitinib administré par voie orale est distribué dans le cerveau et présente des concentrations moyennes équivalentes dans le cerveau et le plasma. Il produit également une inhibition des récepteurs ciblés et une régression efficace de la tumeur grâce à son activité contre l'EGFR chez des souris porteuses de xénogreffes intracrâniennes de tumeur humaine ayant reçu l'inhibiteur par voie orale comparativement aux souris du groupe témoin.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque : Les effets du dacomitinib sur les paramètres de l'électrocardiogramme (ECG) ont été évalués au moyen d'ECG obtenus aux mêmes moments qui ont permis d'évaluer les variations par rapport à la situation de départ et aux valeurs pharmacocinétiques correspondantes chez 32 patients atteints de CPNPC avancé. VIZIMPRO, administré pendant 4 jours à une dose supérieure à la dose thérapeutique de 45 mg toutes les 12 heures, a été associé à une C_{max} moyenne du dacomitinib de 96,8 ng/mL, soit une valeur similaire à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre signalée pour la dose thérapeutique de 45 mg une fois par jour administrée sans interruption jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (la C_{max} moyenne variait de 79,5 à 108 ng/mL).

Le dacomitinib administré à raison de 45 mg toutes les 12 heures a entraîné un allongement de l'intervalle PR à toutes les évaluations le jour 4 du traitement, les variations allant de 2,7 ms (IC à 90 % : de 0,5 à 4,9) à 6,6 ms (IC à 90 % : de 4,5 à 8,8). Aucun effet clinique significatif n'a été observé concernant l'intervalle QTc ou le complexe QRS à l'évaluation du jour 4.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du dacomitinib chez des patients atteints d'un cancer

	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL/F	Vd/F
Dose unique moyenne	17,6-23,2 ng/mL	5 à 6 heures	54 à 80 heures	1348 à 1810 ng.h/mL	24,9 à 33,4 L/h	2424-2537 L

L'état d'équilibre du dacomitinib a été atteint dans les 14 jours suivant l'administration répétée. Le rapport d'accumulation de la moyenne géométrique estimée (CV %) a été de 5,7 (28 %) selon l'ASC.

Absorption : Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 45 mg de dacomitinib en comprimé, la biodisponibilité moyenne du dacomitinib est de 80 % comparativement à l'administration intraveineuse, et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte après 5 à 6 heures (min.-max. : 2-24 heures). L'état d'équilibre est atteint en l'espace de 14 jours après l'administration de doses uniquotidiennes de 45 mg de dacomitinib.

L'administration concomitante du dacomitinib et d'un repas riche en matières grasses augmente l'exposition au dacomitinib, les rapports corrigés de la moyenne géométrique ayant été de 114,18 % (IC à 90 % : de 109,41 à 124,47) pour l' ASC_{inf} et de 123,65 % (IC à 90 % : de 105,27 à 145,24) pour la C_{max} , comparativement à une prise à jeun le matin. Les aliments ne changent pas de façon cliniquement significative la biodisponibilité du dacomitinib. Le dacomitinib peut être pris avec ou sans aliments. Toutefois, il est recommandé de prendre la dose dans les mêmes conditions (soit toujours à jeun ou toujours après le même type de repas) afin d'éviter toute élévation inattendue de la concentration plasmatique du dacomitinib.

Le dacomitinib est un substrat des protéines de transport membranaire, de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Cependant, étant donné la biodisponibilité par voie orale de 80 %, il est peu probable que ces protéines de transport membranaire aient un effet sur l'absorption du dacomitinib.

Distribution : À la suite de l'administration intraveineuse, le dacomitinib se distribue largement dans tout l'organisme, son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre se chiffrant à 1889 L. Lors d'évaluations in vitro chez l'humain, son taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % et est indépendant de la concentration du médicament.

Métabolisme : Chez l'humain, les principales voies métaboliques du dacomitinib sont l'oxydation et la conjugaison au glutathion. Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 45 mg de dacomitinib marqué au ^{14}C , le métabolite circulant le plus abondant a été l'O-déméthyl DACOMITINIB. Au cours d'évaluations biochimiques in vitro, l'activité pharmacologique de ce métabolite a été comparable à celle du dacomitinib. Le dacomitinib, l'O-déméthyl DACOMITINIB, un conjugué cystéinique du dacomitinib et un métabolite mono-oxygéné du dacomitinib ont été les principales substances dérivées du dacomitinib qui ont été

retrouvées dans les fèces. Des études in vitro ont indiqué que la CYP2D6 est la principale isoenzyme CYP contribuant à la formation de l'O-déméthyldacomitinib, tandis que la CYP3A4 contribue à la formation d'autres métabolites oxydatifs mineurs.

Élimination : La demi-vie plasmatique du dacomitinib varie de 54 à 80 heures. Chez six hommes en bonne santé ayant reçu par voie orale une dose unique de dacomitinib marqué au ^{14}C , on a récupéré 82 % (médiane) de la substance radioactive totale administrée en l'espace de 552 heures : 79 % se sont retrouvés dans les fèces, principale voie d'élimination, et 3 % se sont retrouvés dans les urines.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du dacomitinib chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies.

Femmes enceintes ou qui allaitent :

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration du dacomitinib aux femmes enceintes.

Âge, sexe, race et poids corporel : Selon des études pharmacocinétiques de population, l'âge, la race (asiatique versus non asiatique), le sexe et le poids corporel du patient n'ont pas d'effet d'importance clinique sur la clairance prévue du dacomitinib à l'état d'équilibre.

Insuffisance hépatique : Au cours d'un essai axé sur l'insuffisance hépatique, après l'administration d'une seule dose orale de 30 mg de VIZIMPRO, l'exposition au dacomitinib (ASC et C_{max}) n'a pas varié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh; $\text{N} = 8$) et a diminué de 15 % et 20 %, respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh; $\text{N} = 9$) comparativement à des sujets ayant une fonction hépatique normale ($\text{N} = 8$). Au cours d'une deuxième étude axée sur l'insuffisance hépatique, après l'administration d'une seule dose orale de 30 mg de VIZIMPRO, l'exposition au dacomitinib des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh; $\text{N} = 8$) s'est avérée comparable à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale ($\text{N} = 8$) pour ce qui est de l' ASC_{inf} et a augmenté de 31 % par rapport à ces derniers pour ce qui est de la C_{max} . De plus, une analyse pharmacocinétique populationnelle ayant porté sur les données de 1381 patients, dont 158 patients qui accusaient une insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN, ou bilirubinémie totale $>$ 1,0 à 1,5 \times LSN, quel que soit le taux d'ASAT, une insuffisance hépatique légère n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du dacomitinib. Étant donné le petit nombre de patients dans le groupe d'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale $>$ 1,5 à 3 \times LSN, quel que soit le taux d'ASAT; $\text{N} = 5$), rien n'indique qu'il y a eu variation de la pharmacocinétique du dacomitinib.

Insuffisance rénale : Environ 3 % d'une seule dose de 45 mg de dacomitinib marqué au ^{14}C a été récupéré dans les urines. Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale. D'après des analyses pharmacocinétiques populationnelles, l'insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 90 \text{ mL/min}$; $\text{N} = 590$) et l'insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$; $\text{N} = 218$) n'ont pas modifié la pharmacocinétique du dacomitinib comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$; $\text{N} = 567$). Il existe peu de données sur les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) ($\text{N} = 4$). La pharmacocinétique du dacomitinib n'a pas été étudiée chez les patients qui doivent subir une hémodialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de l'humidité.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

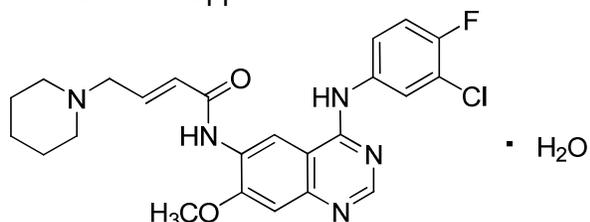
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Dacomitinib

Nom chimique : (2E)-N-{4-[(3-chloro-4-fluorophényl)amino]-7-méthoxyquinazolin-6-yl}-4-(pipéridin-1-yl)but-2-énamide monohydraté

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₂₅ClFN₅O₂ • H₂O, 487,95 daltons (ou 469,94 daltons sous forme d'anhydrate de dacomitinib)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique du dacomitinib est la forme monohydratée A. Le dacomitinib se présente comme une poudre blanche à jaune pâle avec un pKa de 5,0 et 8,5. Les données sur la solubilité de la substance pharmaceutique du dacomitinib en milieu aqueux sont présentées ci-dessous.

Tableau 8. Hydrosolubilité du dacomitinib

Solution aqueuse	pH initial	pH final	Solubilité (mg/mL)
pH 1	1,01	1,28	> 10
pH 2	2,02	4,71	3,7
pH 3	3,03	5,09	0,34
pH 4	4,04	5,17	0,23
pH 5	5,12	5,30	0,16
pH 6	6,13	6,13	0,006
pH 7	6,93	6,94	0,001
pH 8	8,00	8,00	< 0,001
Eau	s. o.	5,58	0,002

s. o. : sans objet

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Méthodes et données démographiques

VIZIMPRO (dacomitinib) comme traitement de première intention de patients atteints de CPNPC porteurs de mutations activatrices de l'EGFR (ARCHER 1050)

Tableau 9. Résumé des données démographiques des patients de l'étude ARCHER 1050 atteints d'un CPNPC et porteurs de mutations activatrices de l'EGFR

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe
ARCHER 1050	Étude comparative avec traitement actif de phase III, multicentrique, multinationale, menée sans insu avec répartition aléatoire et comportant 2 groupes de traitement (étude 1050)	VIZIMPRO (45 mg) 1 fois par jour, par voie orale	n = 227	62 ans (28-87) 41,4 % ≥ 65 ans	64,3 % de femmes
		Géfitinib (250 mg), 1 fois par jour, par voie orale	n = 225	61,0 ans (33-86); 37,8 % ≥ 65 ans	55,6 % de femmes

On a démontré l'efficacité et l'innocuité de VIZIMPRO (dacomitinib) au cours d'une étude de phase III, multicentrique, multinationale, menée sans insu avec répartition aléatoire (ARCHER 1050) portant sur des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique non résécable porteurs de mutations activatrices de l'EGFR. Les patients n'avaient jamais été traités ou présentaient une récurrence à la suite d'un laps de temps sans maladie d'au moins 12 mois après avoir terminé un traitement à action générale, étaient porteurs confirmés de mutations de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21) et avaient un indice fonctionnel au début de 0 ou de 1 à l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Les patients qui présentaient des métastases au cerveau ou une pneumopathie interstitielle n'ont pas été admis à l'étude.

Au total, 452 patients ont été répartis au hasard selon une proportion de 1:1 pour recevoir soit VIZIMPRO à 45 mg une fois par jour, soit le géfitinib à 250 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques intolérables. Lors de la répartition aléatoire, les facteurs de stratification étaient la race (Japonais versus Chinois [de la Chine continentale] versus autres Asiatiques orientaux versus Asiatiques non orientaux) et la mutation activatrice de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21). La mutation de l'EGFR a été déterminée au moyen d'une trousse d'évaluation normalisée et offerte sur le marché.

Le paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans progression (SSP), a fait l'objet d'une évaluation radiographique indépendante centralisée (ERIC) à l'insu selon la version 1.1. des critères RECIST. Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR) et la survie globale (SG). La tumeur était évaluée toutes les 8 semaines.

Dans le groupe traité par VIZIMPRO, la plupart des sujets étaient des femmes (64,3 %) et l'âge médian était de 62,0 ans; 74,9 % étaient Asiatiques, 24,7 %, Blancs et 0,4 %, Noirs. La majorité des patients n'avaient jamais fumé (64,8 %) et 28,6 % étaient des ex-fumeurs. Tous les patients présentaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0 (33,0 %) ou de 1 (67,0 %), 59,0 %

présentaient une délétion dans l'exon 19 et 41,0 %, une mutation L858R dans l'exon 21. La maladie était de stade IV chez la plupart des patients (92,1 %) et de stade IIIB chez 7,9 % des sujets; 99,1 % des patients n'avaient reçu aucun traitement antérieur à action générale.

13.2 Résultats

Dans l'étude ARCHER 1050, on a démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP, déterminée par une évaluation radiographique indépendante centralisée, chez les patients assignés au hasard au groupe VIZIMPRO comparativement aux patients assignés au hasard au groupe géfitinib (*voir* le tableau 10 et la figure 1).

Les tests statistiques ont été faits dans l'ordre suivant : SSP, TRO et SG. Aucune évaluation officielle de la SG n'a été menée puisque la comparaison officielle du TRO n'était pas statistiquement significative.

Tableau 10. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARCHER 1050 chez des patients atteints de CPNPC porteurs de mutations activatrices de l'EGFR n'ayant jamais été traités – population en intention de traiter*		
	VIZIMPRO N = 227	Géfitinib N = 225
Survie sans progression (déterminée par une ERIC)		
Nombre de patients présentant une manifestation, n (%)	136 (59,9 %)	179 (79,6 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	14,7 (11,1-16,6)	9,2 (9,1-11,0)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,589 (0,469; 0,739)	
Valeur <i>p</i> selon une analyse bilatérale ^b	< 0,0001	
Taux de réponse objective (déterminé par une ERIC)		
Taux de réponse objective (%) (IC à 95 %)	74,9 % (68,7-80,4)	71,6 % (65,2-77,4)
Valeur <i>p</i> selon une analyse bilatérale ^c	0,3883	
Durée de la réponse chez les répondeurs (déterminée par une ERIC)		
Nombre de répondeurs déterminé par une ERIC	170 (74,9)	161 (71,6)
Durée de la réponse médiane en mois (IC à 95 %)	14,8 (12,0-17,4)	8,3 (7,4-9,2)
<p>* La date limite de collecte des données était le 29 juillet 2016.</p> <p>Abréviations : ERIC = évaluation radiographique indépendante centralisée; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport de risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.</p> <p>a. À partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Les facteurs de stratification étaient la race (Japonais versus Chinois [de la Chine continentale] versus autres Asiatiques orientaux versus Asiatiques non orientaux) et la mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21) au moment de la répartition aléatoire selon le système de réponse Web interactive.</p> <p>b. D'après le test de Mantel-Haenszel stratifié. Les facteurs de stratification étaient la race (Japonais versus Chinois [de la Chine continentale] versus autres Asiatiques orientaux versus Asiatiques non orientaux) et la mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21) au moment de la répartition aléatoire selon le système de réponse Web interactive.</p> <p>c. D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Les facteurs de stratification étaient la race (Japonais versus Chinois [de la Chine continentale] versus autres Asiatiques orientaux versus Asiatiques non orientaux) et la mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21) au moment de la répartition aléatoire selon le système de réponse Web interactive.</p>		

Figure 1. Étude ARCHER 1050 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP déterminée par un CEI – Population en intention de traiter

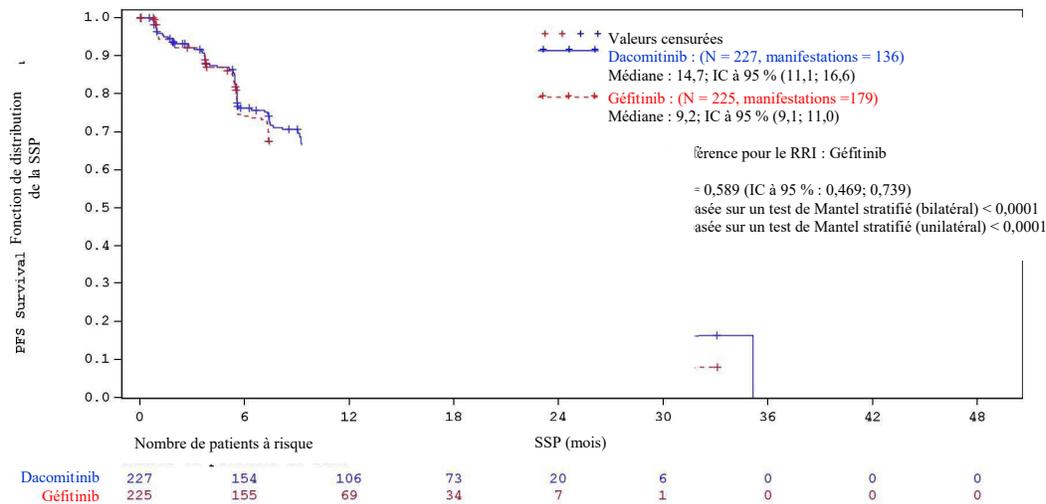
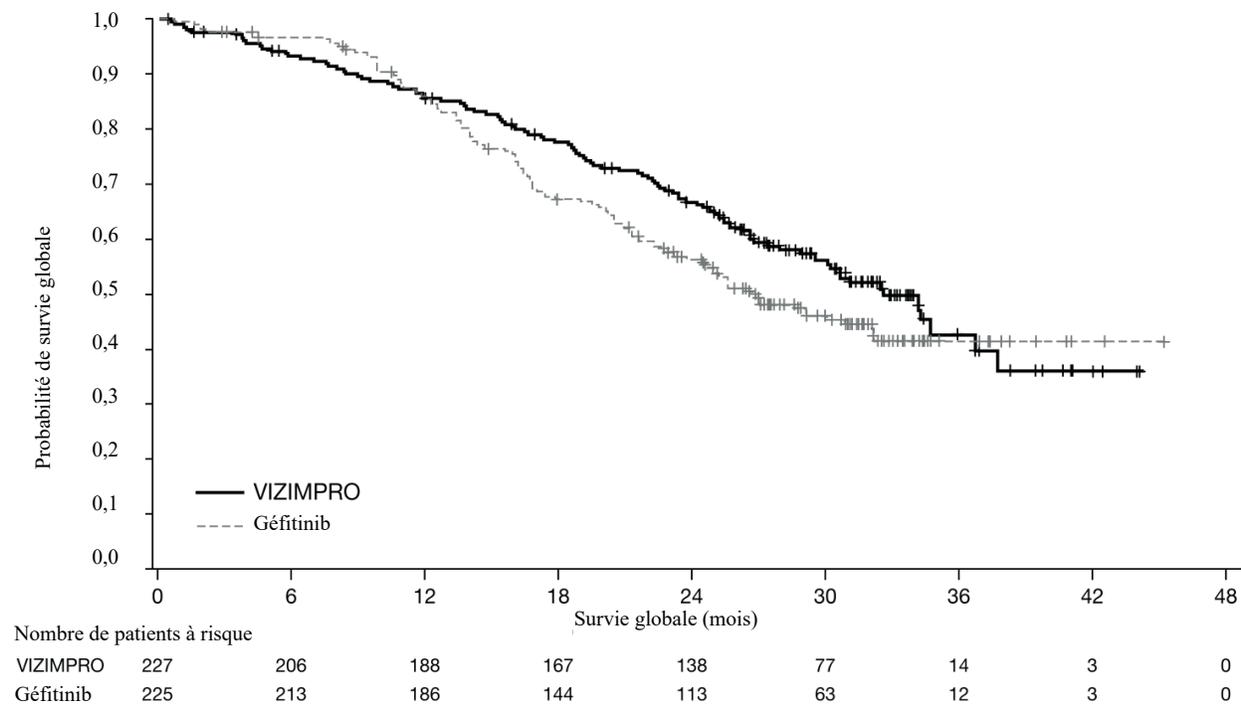


Figure 2. Étude ARCHER 1050 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG – Population en intention de traiter



+ Patients exclus.

Les valeurs au bas de la figure indiquent le nombre de patients à risque

Les résultats de l'analyse finale sur la SG lorsque 48,7 % des manifestations étaient survenues montraient un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,760 (IC à 95 % : de 0,582 à 0,993) et un gain de 7,3 mois au chapitre de la SG médiane (SG médiane : 34,1 mois [IC à 95 % : de 29,5 à 37,7] et 26,8 mois [IC à 95 % : de 23,7 à 32,1] dans le groupe dacomitinib et le groupe géfitinib, respectivement) (voir la figure 2).

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le profil d'innocuité non clinique du dacomitinib a été bien établi dans le cadre d'études de toxicité de doses uniques et de doses multiples d'une durée maximale de 9 mois, ainsi que d'études d'innocuité pharmacologique, de toxicité génétique, de toxicité pour la reproduction et le développement et de phototoxicité.

Toxicité de doses uniques et de doses multiples

Compte tenu de l'activité pharmacologique escomptée du dacomitinib (soit l'inhibition de l'EGFR), les principaux organes cibles de ce médicament comprenaient la peau et le poil, les reins, les yeux et l'appareil digestif chez le rat et le chien, et les cellules épithéliales d'autres organes chez le rat. D'autres effets toxiques ont été observés dans le foie chez le rat, mais non chez le chien. De façon générale, ces effets ont été considérés comme indésirables, et la plupart étaient réversibles, à l'exception des effets sur les follicules pileux et les reins. Bien que l'on ait observé des effets semblables sur la peau et le poil de rats et de chiens, les effets chez le rat (plaies/croûtes sur la peau associées à une hyperkératose/parakératose, atrophie/dysplasie des follicules pileux, atrophie épidermique, atrophie des glandes sébacées, ulcération, inflammation chronique évolutive, acanthose et nécrose épidermique) ont été sévères et ont été une cause de morbidité et d'abandon précoce de l'étude de 6 mois. Une perte de poids et/ou une diminution de la consommation alimentaire, ainsi que des cas de mortalité et/ou d'agonie précédés de signes cliniques d'intolérance, ont également été constatés après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. Tous ces effets, à l'exception de la nécrose papillaire rénale, étaient réversibles et à médiation pharmacologique et pouvaient être associés à l'inhibition de l'EGFR. Des études d'innocuité pharmacologique menées chez le rat et le chien n'ont pas révélé d'effet possible du dacomitinib sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire. Les données non cliniques sur l'innocuité du dacomitinib font état d'effets toxiques qui peuvent faire l'objet d'un suivi ou d'une prise en charge clinique et qui sont considérés comme des risques acceptables pour la population de patients visée par le dacomitinib.

Génotoxicité

Le dacomitinib a fait l'objet d'une série de tests de toxicologie génétique. Le dacomitinib n'a produit aucun effet mutagène lors d'un test de dépistage des mutations bactériennes inverses (Ames) ni aucun effet clastogène ou aneugénique selon le test du micronoyau sur moelle osseuse in vivo mené chez des rats et des rates. Le dacomitinib s'est révélé clastogène lorsqu'il a été administré à des concentrations cytotoxiques lors d'un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains réalisé in vitro. Le dacomitinib n'agit pas directement sur l'ADN, comme l'indique la réponse négative au test de dépistage des mutations bactériennes inverses, et il n'a pas provoqué d'anomalie chromosomique au cours d'un test du micronoyau sur moelle osseuse pendant lequel il a été administré à des concentrations pouvant atteindre 60 à 70 fois l'ASC ou la C_{max} de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain. Le dacomitinib ne devrait donc pas avoir d'effet génotoxique lorsqu'il est administré à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée sur le dacomitinib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude de fertilité n'a été menée sur le dacomitinib. Au cours d'études sur la toxicité de doses multiples de dacomitinib, on a observé des effets sur les organes reproducteurs de rates ayant reçu $\geq 0,5$ mg/kg/jour de dacomitinib pendant 6 mois (environ 0,3 fois l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain), mais ces effets se limitaient à une atrophie épithéliale réversible du col de l'utérus et du vagin. Par ailleurs, l'administration de ≤ 2 mg/kg/jour de dacomitinib à des rats pendant 6 mois (environ 1,1 fois l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain) ou de ≤ 1 mg/kg/jour de dacomitinib pendant 9 mois à des chiens (environ 0,3 fois l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain) n'a produit aucun effet sur les organes reproducteurs.

Lors d'études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, des femelles gravides ont reçu des doses orales maximales de 5 mg/kg/jour et de 4 mg/kg/jour de dacomitinib, respectivement, durant la période d'organogénèse. Le gain pondéral et la consommation alimentaire des rates et des lapines gravides étaient inférieurs lorsqu'on leur avait administré des doses de 5 mg/kg/jour et de 4 mg/kg/jour, respectivement. Chez le rat, la dose de 5 mg/kg/jour, qui est toxique pour la mère, s'est révélée fœtotoxique et a entraîné une diminution du poids des fœtus. Chez le lapin, la dose de 4 mg/kg/jour, qui est toxique pour la mère, n'a été associée à aucun signe de toxicité pour le développement. Aux doses de 5 mg/kg/jour chez le rat et de 4 mg/kg/jour chez le lapin, l'exposition générale de la mère a été d'environ 2,4 et 3,0 fois l'ASC de la fraction libre à la dose recommandée chez l'humain, respectivement.

Phototoxicité

Au cours d'une étude de phototoxicité chez des rats pigmentés, le dacomitinib n'a montré aucun potentiel de phototoxicité.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**VIZIMPRO
Dacomitinib**

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

Mises en garde et précautions importantes

VIZIMPRO doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

VIZIMPRO a été associé aux effets secondaires graves et/ou menaçant la vie suivants :

- diarrhée pouvant être mortelle;
- affections de la peau prenant notamment la forme d'une desquamation (peau qui pèle) ou d'ampoules;
- troubles pulmonaires pouvant être mortels.

Pour obtenir plus d'information et connaître les autres symptômes, consulter :

- la section « Autres mises en garde »;
- le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

Pourquoi utilise-t-on VIZIMPRO?

VIZIMPRO est un médicament d'ordonnance utilisé chez les adultes pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). VIZIMPRO est habituellement le premier traitement que vous recevez lorsque le cancer :

- ne peut être enlevé par chirurgie ou lorsqu'il s'est propagé dans d'autres parties du corps;
- présente certains changements dans les gènes, qui produisent une protéine à la surface des cellules appelée *récepteur du facteur de croissance épidermique* (EGFR).

Votre médecin déterminera au moyen d'analyses si votre cancer du poumon présente le gène EGFR afin de savoir si VIZIMPRO est indiqué pour vous.

L'innocuité et l'efficacité de VIZIMPRO n'ont pas été établies chez les enfants.

Comment VIZIMPRO agit-il?

Le dacomitinib, substance active de VIZIMPRO, fait partie d'un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs des protéines de type tyrosine-kinase*. À ce titre, il bloque l'activité de protéines faisant partie de la famille « HER » (dont HER1 [récepteur du facteur de croissance épidermique ou EGFR], HER2 et HER4). Ces protéines interviennent dans la croissance et la

propagation des cellules cancéreuses, et elles peuvent subir des mutations (transformations) génétiques. En bloquant l'activité de ces protéines, VIZIMPRO peut empêcher la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de VIZIMPRO?

Ingrédient médicamenteux : dacomitinib (sous forme de monohydrate de dacomitinib)

Ingrédients non médicamenteux : monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate de sodium amylacé.

Contenu de la pellicule d'enrobage : bleu Opadry II® 85F30716 contenant : FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium; macrogol/PEG 3350; alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé; talc; dioxyde de titane.

Sous quelles formes se présente VIZIMPRO?

Comprimés pelliculés de 15, 30 et 45 mg

VIZIMPRO ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique au dacomitinib ou à n'importe quel autre ingrédient de VIZIMPRO.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre VIZIMPRO. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez souvent la diarrhée.
- Vous avez déjà éprouvé des problèmes pulmonaires ou respiratoires autres que le cancer du poumon.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous avez déjà souffert de sécheresse oculaire sévère ou de tout autre problème touchant les yeux.

Pour les patientes aptes à tomber enceintes :

- Ne prenez pas VIZIMPRO si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. VIZIMPRO pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
 - Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 2 mois après la fin de celui-ci. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - Si vous tombez enceinte ou pensez l'être, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas VIZIMPRO si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.
 - On ignore si VIZIMPRO passe dans le lait maternel. N'allaiter pas pendant au moins 2 mois après la fin du traitement par VIZIMPRO.
 - Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Pour les patients dont la partenaire est apte à tomber enceinte :

- VIZIMPRO pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître si votre partenaire est enceinte ou le devient pendant que vous recevez un traitement par VIZIMPRO. Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 2 mois après la fin de celui-ci. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire tombe enceinte ou croit l'être.

Autres mises en garde :

- **Problèmes pulmonaires ou respiratoires.** VIZIMPRO peut provoquer une inflammation sévère des poumons qui peut être fatale. Les symptômes peuvent être semblables à ceux du cancer du poumon. Avisez votre médecin sans tarder si vous constatez l'apparition ou l'aggravation de problèmes pulmonaires, ou toute combinaison des symptômes suivants : difficulté à respirer ou essoufflement, toux ou fièvre.
- **Diarrhée.** La diarrhée est très courante chez les patients qui prennent VIZIMPRO. Assurez-vous de boire suffisamment pendant que vous prenez VIZIMPRO. Une diarrhée sévère peut entraîner une perte excessive de fluides corporels (déshydratation) et parfois avoir une issue fatale ou causer des lésions aux reins. En cas de diarrhée, il est important de communiquer immédiatement avec votre médecin, de commencer à prendre vos médicaments contre la diarrhée (du lopéramide par exemple) et de boire de l'eau en plus grande quantité ou des préparations réhydratantes. Prenez ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Consultez votre médecin sans tarder si la diarrhée persiste ou s'aggrave.
- **Affections de la peau.** VIZIMPRO peut causer un dessèchement de la peau, des rougeurs, une éruption cutanée, de l'acné, une desquamation (peau qui pèle) et éventuellement des ampoules, y compris sur la paume des mains et la plante des pieds. Commencez à utiliser des hydratants pour la peau dès le début du traitement par VIZIMPRO. Il est important de demander un traitement contre les affections de la peau dès que vous les remarquez. Prenez les médicaments contre les affections de la peau en suivant exactement les indications de votre médecin. Consultez un médecin sans tarder si vous présentez des signes de réactions cutanées sévères telles qu'une desquamation (peau qui pèle), ou encore des cloques sur la peau ou dans la bouche. VIZIMPRO peut rendre la peau sensible aux rayons du soleil. Utilisez un écran solaire et portez des vêtements protecteurs recouvrant la peau si vous vous exposez au soleil pendant le traitement par VIZIMPRO.
- **Troubles oculaires (kératite) :** VIZIMPRO peut causer une kératite, c'est-à-dire une enflure et une inflammation de la cornée (couche externe de l'œil). Consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes de kératite tels que rougeur oculaire, douleur oculaire, larmoiement excessif, vision trouble ou tout autre changement de la vue, sensibilité accrue à la lumière, sensation qu'un corps étranger est présent dans l'œil et/ou difficulté à ouvrir la paupière en raison d'une douleur ou d'une irritation.
- **Problèmes d'ongles (paronychie) :** VIZIMPRO peut causer une paronychie (infection de la peau autour d'un ongle de la main ou d'un orteil). Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants sur la peau entourant un ongle : douleur, rougeur, chaleur, enflure et/ou couleur inhabituelle. Pour prévenir la paronychie :
 - gardez vos mains et vos pieds propres et secs;
 - faites vos ongles en douceur et évitez de vous blesser sur les ongles ou le bout des doigts;
 - évitez les produits chimiques qui peuvent être nocifs, comme les savons, les détergents et les produits pour les ongles.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce. VIZIMPRO et d'autres médicaments ou suppléments peuvent interagir, ce qui risque de causer des effets secondaires.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VIZIMPRO :

Évitez les médicaments suivants pendant votre traitement par VIZIMPRO :

- le pimozide et la thioridazine, des médicaments utilisés dans la prise en charge de la psychose;
- le procainamide, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (acidoréducteurs à longue durée d'action qui empêchent l'estomac de produire trop d'acide) comme le dexlansoprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.
- Vous pouvez prendre des acidoréducteurs à courte durée d'action (médicaments pour traiter les troubles d'estomac comme l'indigestion et les brûlures d'estomac) comme des antiacides ou des antagonistes des récepteurs H₂. Si vous prenez des antagonistes des récepteurs H₂, prenez votre dose de VIZIMPRO au moins 2 heures avant ou 10 heures après la prise de ce médicament.

Comment prendre VIZIMPRO?

- Prenez VIZIMPRO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez la dose qui vous a été prescrite à peu près à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture.
- En cas d'effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose de VIZIMPRO ou interrompre temporairement ou définitivement le traitement par ce médicament.
- Avalez les comprimés VIZIMPRO entiers. Vous ne devez pas mâcher ni écraser les comprimés VIZIMPRO avant de les avaler.
- Ne prenez pas les comprimés VIZIMPRO s'ils sont cassés ou fendus, ou s'ils semblent endommagés.
- Ne modifiez pas votre dose et ne cessez pas de prendre VIZIMPRO à moins que votre professionnel de la santé ne vous ait dit de le faire.

Dose habituelle :

Prenez VIZIMPRO une fois par jour, avec ou sans nourriture, à peu près à la même heure chaque jour.

Surdose :

Si vous prenez une trop grande quantité de VIZIMPRO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de VIZIMPRO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de VIZIMPRO ou si vous vomissez après avoir pris une dose de VIZIMPRO, ne prenez pas une autre dose le même jour. Prenez la dose suivante à

l'heure habituelle.

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

Lorsque vous prenez VIZIMPRO, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents de VIZIMPRO sont notamment les suivants :

- diarrhée
- éruption cutanée, démangeaisons, réactions cutanées s'apparentant à l'acné, rougeur, enflure et douleur sur la paume des mains et/ou la plante des pieds (érythrodysesthésie palmoplantaire)
- sécheresse de la peau ou desquamation (peau qui pèle)
- inflammation ou lésions touchant la bouche et les lèvres
- altérations des ongles et infections autour de ceux-ci
- rhume banal, essoufflement, toux
- perte d'appétit, perte de poids, altération du goût, déshydratation
- fatigue, faiblesse
- sécheresse, rougeur et picotement des yeux
- perte de cheveux, pousse accrue des cheveux ou des poils
- nausées, vomissements, constipation
- douleur aux muscles et aux membres
- troubles du sommeil
- inflammation des poumons

Si un effet indésirable vous incommode ou ne disparaît pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Diarrhée		√	
TRÈS FRÉQUENT Affections de la peau : prenant notamment la forme d'une desquamation (peau qui pèle), ou de cloques sur la peau ou dans la bouche		√	
TRÈS FRÉQUENT Problèmes d'ongles (paronychie) : douleur, rougeur, chaleur, enflure de la peau autour d'un ongle		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Problèmes pulmonaires ou respiratoires : se manifestant notamment par de la difficulté à respirer, un essoufflement, de la toux ou de la fièvre		√	
FRÉQUENT Problèmes oculaires (kératite) : rougeur oculaire, douleur oculaire, larmoiement excessif, vision trouble, baisse de la vue, sensibilité accrue à la lumière, sensation qu'un corps étranger est présent dans l'œil et/ou difficulté à ouvrir la paupière en raison d'une douleur ou d'une irritation		√	

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

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>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.</i></p>
--

Conservation

Conservez à une température de 15 à 30 °C dans l'emballage original et protégez de l'humidité.

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

Pour en savoir plus sur VIZIMPRO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, 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 (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site du fabricant au <http://www.pfizer.ca/fr>, ou encore en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 29 juillet 2021