

Autorisation d'Accès Compassionnel
Note D'information Thérapeutique Destinée au Prescripteur
ZONGERTINIB 60 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zongertinib 60 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de zongertinib

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés beiges, de forme ovale, biconvexes.

4. DONNÉES CLINIQUES

Les données cliniques sont issues de l'étude Beamon LUNG-1¹ conduite chez des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde avec mutation sur le domaine tyrosine kinase du gène HER2 ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure en situation métastatique.

4.1 Posologie et Modalité d'administration

Le traitement par zongertinib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Les patients traités par le zongertinib pour un CBNPC de stade avancé métastatique ou non résécable doivent être porteurs d'une mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2), détectée à l'aide de tests validés.

Posologie

La posologie recommandée de zongertinib est de 120 mg une fois par jour, en une prise de 2 comprimés de 60 mg.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris par voie orale, une fois par jour, chaque jour, avec ou sans nourriture. Ils doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent être ni mâchés ni écrasés.

Oubli ou retard de dose

Si une dose de zongertinib est oubliée dans les 12 heures, le patient doit prendre la dose prévue.

¹ Beamon LUNG-1: A Study to Test Different Doses of Zongertinib in People With Different Types of Advanced Cancer (Solid Tumours With Changes in the HER2 Gene)

Cependant si une dose de zongertinib est oubliée depuis plus de 12 heures, elle ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

En cas de vomissement

Dans le cas de vomissement suite à une prise de zongertinib le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue.

Adaptation posologique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis en fonction de l'âge, du poids, du sexe ou de l'origine ethnique du patient.

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par zongertinib, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement conformément aux recommandations présentées dans les tableaux 1 et 2.

Lorsqu'une réduction de la posologie est nécessaire, la dose de zongertinib doit être réduite à 60 mg par jour (cf. tableau 1). Toute réduction de la posologie à 60 mg par jour est définitive, un retour à la dose recommandée de 120 mg par jour n'est pas autorisé.

La dose journalière ne doit pas excéder 120 mg ni être inférieure à 60 mg. Le traitement sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 60 mg.

Tableau 1 – Schéma de réduction de dose zongertinib en cas d'effets indésirables

Paliers de dose de zongertinib	
Posologie Initiale	120 mg par jour
Première réduction de dose	60 mg par jour
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement

Tableau 2 - Recommandations d'adaptation de la posologie

Effet indésirable	Gravité CTCAE	Ajustement de la dose
Investigations hépatiques	Grade 3 ou 4 ALAT et/ou ASAT sans augmentation de la bilirubine totale	- Interrompre le zongertinib jusqu'à récupération $\leq$ Grade 1 ou retour à la valeur initiale - Reprendre le traitement au palier de dose inférieure
	bilirubine totale de grade 3	- Interrompre le zongertinib jusqu'à récupération $\leq$ Grade 1 ou retour à la valeur initiale - Reprendre le traitement au palier de dose inférieure
	bilirubine totale de grade 4	Arrêter définitivement le zongertinib
	ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN avec bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN	Arrêter définitivement le zongertinib
Diarrhée	Le grade 2 s'est poursuivi pendant ≥ 2 jours malgré le début du traitement antidiarrhéique	- Interrompre le zongertinib jusqu'à récupération $\leq$ Grade 1 - Reprendre le traitement au palier de dose inférieure

	Grade 3 ou Grade 4	• Interrompre le zongertinib jusqu'à récupération $\leq$ Grade 1 • Reprendre le traitement au palier de dose inférieure • Arrêter définitivement le zongertinib si, malgré un traitement symptomatique optimal (y compris un traitement antidiarrhéique) et l'interruption du traitement, la diarrhée ne se résout pas en $\leq$ Grade 1 dans les 14 jours.
Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire	Grade 2	• Interrompre le zongertinib jusqu'à résolution. • Reprendre le zongertinib à dose réduite. • Arrêter définitivement le zongertinib en cas de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire récurrente.
	Grade 3 ou Grade 4	• Arrêt définitif du zongertinib
Dysfonction ventriculaire gauche	FEVG de 40 à 50 % et diminution de 10 à 19 % par rapport à la valeur initiale	• Interrompre le zongertinib • Répéter la mesure de la FEVG dans les 4 semaines, • En cas de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, ou à un grade $\leq$ 1 dans les 4 semaines, reprendre le traitement par zongertinib à la même dose. • En l'absence de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, dans les 4 semaines, arrêter définitivement le zongertinib.
	FEVG < 40 % ou diminution $\geq$ 20 % par rapport à la valeur initiale	• Interrompre le zongertinib • Répéter la mesure de la FEVG dans les 4 semaines. • En cas de récupération de la FEVG à un grade $\leq$ 1 dans les 4 semaines, reprendre le zongertinib à la dose réduite. • En cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue $>$ 20 % par rapport à la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par zongertinib.
	Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	• Arrêt définitif du zongertinib
Autres effets indésirables	Grade 3	• Interrompre le zongertinib jusqu'à récupération $\leq$ Grade 1 ou valeur initiale. • Reprendre le zongertinib à dose réduite.
	Grade 4	• Arrêt définitif du zongertinib

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; LSN = limite supérieure de la normale, FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65ans)

Aucun ajustement de la posologie de zongertinib n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min).

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique

Le zongertinib est principalement éliminé par métabolisme hépatique et excrétion fécale (> 90 %). Une étude de pharmacocinétique d'une dose orale unique de zongertinib chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée a été réalisée.

Une insuffisance hépatique légère n'a pas d'influence sur l'exposition au zongertinib. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Une insuffisance hépatique modérée n'a pas augmenté l'exposition à une dose orale unique de zongertinib dans une étude menée dans l'insuffisance hépatique. La sécurité et l'efficacité du zongertinib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante modérée ou sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du zongertinib n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité au zongertinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.3 Mises en garde et précautions d'emploi

Compte tenu du profil de tolérance du zongertinib (voir rubrique 4.7), il n'est pas recommandé d'initier le traitement dans les situations suivantes :

- Traitement anticancéreux systémique ou médicament expérimental dans les 21 jours ou 5 demi-vies (selon la période la plus courte) précédant l'initiation du traitement par zongertinib,
- Radiothérapie dans les 2 semaines précédant l'initiation du traitement par zongertinib,
- Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, y compris allongement de l'intervalle QT ou diminution de la fonction cardiaque,
- Antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie non infectieuse ; active ou suspectée,
- Infection chronique active avec hépatite B, hépatite C ou VIH,
- Femmes enceintes ou allaitantes, ou femmes envisageant une grossesse ou un allaitement dans les 30 jours suivant la dernière dose de zongertinib.

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement et au cours du traitement par zongertinib :

Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche d'une mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) à l'aide de tests validés,
- Une numération formule sanguine (NFS) – Plaquettes,
- Un bilan biochimique sérique (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), sodium, potassium, bilirubine totale, ALAT, ASAT, phosphatase alcaline),
- Un test de grossesse sanguin (dosage β -hCG) réalisé au cours des 7 jours précédant la première administration du traitement pour les femmes susceptibles de procréer et n'ayant pas subi d'hystérectomie complète,
- FEVG par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque ou ventriculographie isotopique (MUGA),
- Un électrocardiogramme.

Il est recommandé de ne débuter le traitement que si les critères suivants sont remplis :

- Numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($\geq 1,5 \times 10^3/\mu L$) ($\geq 1\,500/mm^3$),
- Hémoglobine $\geq 9,0\text{ g/dL}$ ($\geq 90\text{ g/L}$) ($\geq 5,6\text{ mmol/L}$),
- Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 100 \times 10^3/\mu L$) ($\geq 100 \times 10^3/mm^3$), sans utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques dans les 4 semaines précédant l'initiation du traitement,
- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) $\geq 50\text{ mL/min}$, calculé selon la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),
- ECG normal (en particulier : absence de troubles du rythme, ou de la conduction),
- FEVG $> 50\%$

Pendant le traitement :

Avant chaque visite de suivi de traitement, les examens suivants seront réalisés :

- Une numération formule sanguine (NFS) – Plaquettes,
- Un bilan biochimique sérique (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), sodium, potassium, bilirubine totale, ALAT, ASAT, phosphatase alcaline). Veuillez-vous référer à la section « Hépatotoxicité » pour le suivi spécifique de la fonction hépatique,
- Un test de grossesse sanguin (dosage β -hCG) pour les patientes en âge de procréer et n'ayant pas subi d'hystérectomie complète,
- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Un examen additionnel de la FEVG par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque ou ventriculographie isotopique (MUGA) devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- En cas de survenue d'une dyspnée, d'une toux, ou de nouvelle anomalie radiologique, effectuer une tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) du thorax.

Certains risques sont particulièrement à prendre en considération :

Hépatotoxicité

Dans une population combinée de patients étudiant la sécurité (455 patients traités par zongertinib à la posologie de 120 mg /jour), les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés étaient des augmentations

du taux des transaminases (ALAT, ASAT). Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées respectivement chez 16,5 % et 15,6 % des patients.

Des élévations du taux d'ALAT et d'ASAT de grade 3 a été rapportée respectivement chez 3,3 % et 2,0 %, des patients. Une augmentation des ALAT de grade 4 est survenue chez 0,4 % des patients, aucune augmentation des ASAT de grade 4 n'a été observée.

Une augmentation des ALAT ou ASAT est survenue dans les 12 semaines suivant l'initiation du traitement chez respectivement 73,3 % et 69,0 % des patients. L'arrêt du traitement suite à une augmentation d'ALAT ou d'ASAT a été nécessaire chez respectivement 0,7 % et 0,4 % des patients.

Dans cette population combinée, 53,4 % des patients étaient précédemment traités par une immunothérapie (anti PD-1/PD-L1/CTLA-4). Parmi eux, une augmentation des ALAT et une augmentation des ASAT ont été rapportées chez 18,9 % et 17,7 % des patients, respectivement.

Un contrôle du bilan hépatique (ALAT, ASAT et Bilirubine) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les 8 premières semaines de traitement, à la semaine 12, puis périodiquement par la suite ou selon les indications cliniques. En cas d'hépatotoxicité, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.1, tableau 2).

Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ont été rapportés pendant le traitement par zongertinib. Sur la base des données actuellement disponibles, il n'existe pas de données probantes solides permettant d'établir une relation de causalité entre le zongertinib et la PID/pneumopathie inflammatoire.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique mensuelle pour détecter l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou une aggravation de ces symptômes (par exemple, dyspnée, toux, fièvre etc.). Chez un patient présentant une aggravation des symptômes respiratoires, la recherche de pneumopathie doit être effectuée rapidement. En cas de suspicion de pneumopathie, il convient de suspendre le traitement par zongertinib et d'éliminer les autres étiologies (par exemple, embolie pulmonaire, progression tumorale, pneumonie infectieuse, etc.). La posologie doit être modifiée en conséquence (voir rubrique 4.1, tableau 2).

Dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été observés avec les traitements anti-HER2. Les patients ayant une FEVG < 50 % ont été exclus de la participation aux essais cliniques. Un examen standard de la fonction cardiaque (échocardiographie ou scintigraphie cardiaque ou ventriculographie isotopique (MUGA)) doit être réalisé pour évaluer la FEVG avant l'instauration du traitement par zongertinib et à intervalles réguliers pendant le traitement si le tableau clinique le justifie. La prise en charge de la diminution de la FEVG doit consister en une interruption du traitement. Le traitement par zongertinib doit être arrêté définitivement en cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale. Le traitement par zongertinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir rubrique 4.1, tableau 2).

Toxicité embryo-foetale

Sur la base des résultats des études chez l'animal et du mécanisme d'action, le zongertinib peut causer une toxicité embryo-foetale lorsqu'il est administré chez une femme enceinte. Une étude menée chez des rates gravides avec le zongertinib a montré une létalité embryo-foetale à une exposition 5,2 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 120 mg par jour.

Chez les femmes susceptibles de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'instauration et pendant le traitement par zongertinib. La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant toute la durée du traitement et les poursuivre pendant les 10 jours suivant la dernière dose. On ne sait pas si le zongertinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être recommandé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser ou d'ajouter une autre mesure efficace de contraception non hormonale.

Les femmes susceptibles de procréer ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par zongertinib.

4.4 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le zongertinib

Les données in vitro indiquent que le zongertinib est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP.

Tableau 3. Effet des inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) sur le zongertinib

Impact Clinique:	L'administration concomitante de zongertinib et de carbamazépine (un inducteur puissant du CYP3A4) chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la C_{max} du zongertinib de 43 % et de l'ASC-inf de 63 %. Des simulations utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) ont montré que l'administration concomitante de zongertinib et de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) diminuait la C_{max} du zongertinib de 61 % et l'ASC-inf de 81 %. Par conséquent, l'administration concomitante de zongertinib avec un inducteur puissant du CYP3A4 diminue l'exposition au zongertinib, ce qui peut entraîner une diminution de la réponse clinique.
Gestion:	La co-administration de zongertinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.
Exemples:	Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, phénobarbital, millepertuis

Effets du zongertinib sur d'autres médicaments

Tableau 4. Effet du zongertinib sur les substrats de la BCRP

Impact Clinique:	L'administration concomitante de zongertinib et de rosuvastatine (un substrat de la BCRP, de l'OATP1B1/B3) chez des volontaires sains a conduit à une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine respectivement de 3,0 et 2,3 fois, tandis que la coproporphyrine I plasmatique (un substrat endogène de l'OATP1B1/1B3) n'a pas été augmentée. Le zongertinib a inhibé le transporteur intestinal de la BCRP mais n'a eu aucun effet sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent, le zongertinib inhibe le transporteur intestinal de la BCRP et peut augmenter l'exposition des substrats sensibles de la BCRP. Cela peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à ces substrats.
Gestion:	L'administration concomitante de zongertinib avec des substrats sensibles de la BCRP n'est pas recommandée et d'autres médicaments doivent être envisagés. Si la co-administration ne peut être évitée, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable et les recommandations figurant sur l'information produit en vigueur du substrat de la BCRP doivent être suivies.
Exemples:	Rosuvastatine, sulfasalazine

4.5 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles de procréer

Sur la base des résultats des études chez l'animal et du mécanisme d'action, le zongertinib peut causer une toxicité embryo-foetale.

Il doit être recommandé aux femmes susceptibles de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par zongertinib. Les patientes doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par zongertinib et les poursuivre pendant les 10 jours suivant la dernière dose.

On ne sait pas si le zongertinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être recommandé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser ou d'ajouter une autre mesure efficace de contraception non hormonale.

Grossesse

Les études chez l'animal suggèrent une toxicité embryo-fœtale du zongertinib. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du zongertinib chez les femmes enceintes. Zongertinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Sur la base des résultats des études chez l'animal et du mécanisme d'action, le zongertinib peut causer une toxicité embryo-fœtale lorsqu'il est administré chez une femme enceinte. Une étude chez des rates gravides a montré une létalité embryo-fœtale à une exposition 5,2 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 120 mg par jour. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé à des expositions comparables à l'exposition humaine prévue.

Chez les femmes susceptibles de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par zongertinib et pendant le traitement, le cas échéant. La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes susceptibles de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 10 jours après la dernière prise de zongertinib.

Les patientes doivent être informées qu'elles doivent informer leur professionnel de santé en cas de début de grossesse connus ou suspecté pendant le traitement par zongertinib.

Allaitement

On ne sait pas si zongertinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables du zongertinib chez le nourrisson allaité, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement et pendant les 10 jours après la prise de la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'impact du zongertinib sur la fertilité humaine. Sur la base des résultats de sécurité d'emploi non clinique, la fertilité féminine pourrait être affectée par zongertinib.

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

Aucune donnée n'est disponible sur les effets du zongertinib sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.7 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition au zongertinib, à la posologie de 120 mg une fois par jour et dans le cadre de l'étude Beamion LUNG-1, de 240 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) HER2-mutant.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été : diarrhée (58,8 %), éruption cutanée (27,1 %), nausées (26,3 %), augmentation des ALAT (21,3 %), troubles unguéaux (21,3 %) et augmentation des ASAT (20,0 %). Les effets indésirables graves rapportés chez 4,2 % des patients étaient : augmentation des ALAT (1,7 %), diarrhée (1,7 %), augmentation des ASAT (0,8 %), troubles unguéaux (0,4 %) et éruption cutanée (0,4 %).

L'interruption du traitement en raison d'effets indésirables est survenue chez 12,9 % des patients traités. Les effets indésirables associés à l'interruption du traitement étaient : diarrhée (4,2 %), augmentation des ALAT (3,8 %), augmentation des ASAT (2,5 %), éruptions cutanées (1,7 %), troubles unguéaux (0,8 %) et stomatite (0,4 %).

Une réduction de la dose en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 4,2 % des patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose étaient : augmentation des ALAT (2,1 %), augmentation des ASAT (2,1 %), diarrhée (1,7 %) et troubles unguéaux (0,4 %).

L'arrêt définitif du traitement suite à la survenue d'un effet indésirable a été nécessaire chez 2.1 % des patients. Les EI ayant conduit à un arrêt définitif comprenaient : augmentation des ALAT (1,3%), augmentation des ASAT (0,8 %) et diarrhée (0,8 %).

Tableau 5 : Résumé des effets indésirables survenus chez les patients traités par zongertinib dans le cadre de l'essai Beamion LUNG-1.

Terme Préférentiel MedDRA (version 21.0)	Zongertinib 120 mg une fois par jour				
	Tous les grades			Grade ≥ 3	
	Fréquences selon les lignes directrices du RCP de l'UE	N	%	N	%
Affections gastro-intestinales					
Diarrhée ^a	Très fréquent	141	58,8	7	2,9
Nausée	Très fréquent	63	26,3	1	0,4
Stomatite ^b	Très fréquent	34	14,2	0	0,0
Investigations					
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	Très fréquent	51	21,3	14	5,8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Très fréquent	48	20,0	7	2,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Sécheresse cutanée	Très fréquent	37	15,4	0	0
Prurit	Très fréquent	41	17,1	0	0,0
Éruption cutanée ^c	Très fréquent	65	27,1	1	0,4
Troubles unguéaux ^d	Très fréquent	51	21,3	1	0,4

^a Inclut diarrhée, gastro-entérite, colite, entérite et diminution du temps de transit intestinal.

^b Inclut stomatite, ulcération buccale, ulcère aphteux, chéilite angulaire, chéilite, gingivite, gonflement de la bouche et odynophagie.

^c Inclut éruption cutanée, dermatite acnéiforme, éruption maculopapuleuse, dermatite, érythème de la paupière, éruption érythémateuse, érythème en aile de papillon, dermatite allergique, érythème, éruption pustuleuse, toxicité cutanée et érythème ombilical.

^d Inclut la paronychie, les troubles unguéaux, l'onychoclasie, la toxicité unguéale, l'infection unguéale, l'onycholyse, l'ongle incarné et le liseré unguéal

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

Une diarrhée est survenue chez 58,8 % des patients traités par zongertinib à la posologie recommandée. La plupart des cas de diarrhée étaient de grade 1 (43,8 %) ou de grade 2 (12,1 %), et 2,9 % étaient de grade 3. Il n'y a pas eu d'événements de grade 4 ou 5. Parmi les patients présentant une diarrhée, la première apparition est survenue dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement chez 53,2 % des patients. La durée médiane de la diarrhée de grade 2 était de 3,0 jours (intervalle de 1,0 à 42,0 jours). Une interruption du traitement a été nécessaire chez 4,2 % des patients, un arrêt du traitement a été nécessaire chez 0,8 % des patients et une tandis qu'une réduction de la dose est survenue chez 1,7 % des patients.

4.8 Surdosage

Dans l'étude Beamion LUNG-1, un surdosage chez 1 patient ayant ingéré 600 mg de zongertinib a entraîné des nausées et des vomissements. Le patient s'est remis de ces événements indésirables.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Le zongertinib est un inhibiteur covalent sélectif de la tyrosine kinase HER2 qui épargne la voie de signalisation de l'EGFR de type sauvage. Le zongertinib cible le type sauvage d'HER2 et un large éventail de mutations oncogéniques d'HER2, localisées à l'intérieur et en dehors du domaine tyrosine kinase (TKD), incluant les mutations d'insertion de l'exon 20 HER2. Le zongertinib inhibe de manière irréversible l'activité kinase de HER2, la signalisation en aval et bloque la croissance et la survie des cellules cancéreuses HER2 en culture in vitro. Le zongertinib a démontré une activité anti-tumorale incluant des régressions tumorales à des expositions cliniquement réalisables dans différents modèles de xénogreffes de tumeurs murines HER2 dérivées de tumeurs humaines. Le zongertinib est actuellement en cours de développement dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation sur le domaine tyrosine kinase du gène HER2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Succinate d'acétate d'hypromellose

Cellulose microcristalline

Mannitol

Croscarmellose sodique

Dioxyde de silicium colloïdal
Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage du comprimé :

Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane
Monocaprylocaprate de glycérol
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de fer jaune

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Les comprimés doivent être conservés dans l'emballage d'origine conformément aux instructions de conservation et à la durée de conservation indiqué sur l'étiquetage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont contenus dans des flacons en HPDE avec un bouchon à vis. Un dessiccant est placé à l'intérieur du flacon.

Chaque flacon contient 28 x 1 comprimé pelliculé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2026

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.