

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé pelliculé contient 20 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

Excipient à effet notoire : Un comprimé pelliculé contient 118 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc à jaunâtre, de forme ronde, biconvexe, à bords biseautés, gravé avec le code « T20 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant l'initiation du traitement par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Le traitement par GIOTRIF doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir Tableau 1 ci-dessous).

#### *Augmentation de la dose*

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui

tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

#### *Adaptation de dose en cas d'effets indésirables*

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par GIOTRIF, comme indiqué dans le Tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Informations concernant l'adaptation de dose en cas d'effets indésirables

<b>Effets indésirables de grade CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dose recommandée</b>	
Grade 1 ou Grade 2	Pas d'interruption <sup>b</sup>	Pas d'adaptation de dose
Grade 2 (prolongé <sup>c</sup> ou non toléré) ou Grade $\geq$ 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un Grade 0/1 <sup>b</sup>	Reprendre le traitement avec une réduction de dose par paliers de 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du NCI

<sup>b</sup> En cas de diarrhée, des médicaments anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être pris immédiatement et poursuivis en cas de diarrhée persistante jusqu'à la disparition des selles liquides.

<sup>c</sup> > 48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée

<sup>d</sup> Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 20 mg/jour, l'arrêt définitif du traitement par GIOTRIF doit être envisagé

Le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle (API) doit être envisagé chez un patient qui développe des signes aigus ou qui présente une aggravation des symptômes respiratoires, auquel cas le traitement doit être interrompu dans l'attente de l'évaluation diagnostique. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté et un traitement approprié sera initié si nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise.

#### *Utilisation d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp)*

Si des inhibiteurs de la P-gp doivent être pris, ils doivent être administrés le plus à distance possible de la prise de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.5).

#### *Patients atteints d'une insuffisance rénale*

La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans un essai dédié aux patients insuffisants rénaux. Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'une insuffisance hépatique*

L'exposition à l'afatinib n'est pas modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le traitement n'est pas recommandé dans cette population (voir

rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de GIOTRIF dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC. Par conséquent, le traitement des enfants ou des adolescents par ce médicament n'est pas recommandé.

#### Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Si le patient ne peut pas avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être dispersés dans environ 100 ml d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs.

#### Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement.

La prise en charge proactive de la diarrhée, avec une hydratation adéquate associée à l'administration d'anti-diarrhéiques, notamment au cours des 6 premières semaines de traitement, est importante et doit débiter dès l'apparition des premiers signes de diarrhée. Des anti-diarrhéiques (par exemple, l'opéramide) doivent être utilisés et, si nécessaire, leur dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée autorisée. Des anti-diarrhéiques doivent être disponibles immédiatement pour les patients de manière à ce que le traitement puisse être initié dès les premiers signes de diarrhée et poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures. Les patients présentant une diarrhée sévère peuvent nécessiter une interruption du traitement par GIOTRIF et une réduction de la dose ou bien un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique intraveineuse peut être nécessaire.

#### Événements indésirables cutanés

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament (voir rubrique 4.8). En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. En cas d'exposition solaire, il est recommandé de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème écran solaire. Une prise en charge précoce (par exemple, avec des émoullients, des antibiotiques) des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par GIOTRIF. Les patients présentant des réactions cutanées sévères peuvent également nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose (voir rubrique 4.2), une intervention thérapeutique supplémentaire et l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge de ces effets dermatologiques.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas

suggérant un syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères (voir rubrique 4.8).

#### Sexe féminin, faible poids corporel et insuffisance rénale sous-jacente

Une exposition plus élevée à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, les patients avec un poids corporel plus faible et ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 5.2). Cela pourrait entraîner une augmentation du risque de développement d'effets indésirables, en particulier diarrhée, éruption cutanée/acné et stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

#### Affection pulmonaire interstitielle (API)

Des cas d'API ou des effets indésirables à type d'API (tels qu'infiltration pulmonaire, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite allergique), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant GIOTRIF pour le traitement d'un CBNPC. Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients sur plus de 3 800 patients traités. Des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE  $\geq 3$  ont été rapportés chez 0,5 % des patients. Les patients avec un antécédent d'API n'ont pas été étudiés.

L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écartier le diagnostic d'API. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique sévère

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par ce médicament chez moins de 1 % des patients. Les facteurs favorisants chez ces patients incluait une maladie hépatique préexistante et/ou des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente. Une évaluation régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante. Des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux et étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux (voir rubrique 4.8). Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2). Chez les patients développant une insuffisance hépatique sévère sous GIOTRIF, le traitement doit être arrêté.

#### Kératite

Les patients présentant des symptômes aigus ou s'aggravant, tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (voir rubrique 4.8).

#### Fonction ventriculaire gauche

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ce médicament entraîne un effet indésirable sur la contractilité cardiaque. Toutefois, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris

la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### Interactions avec la P-glycoprotéine (P-gp)

La co-administration de puissants inducteurs de la P-gp peut réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

#### Interactions avec les systèmes de transport des médicaments

##### *Effets des inhibiteurs de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein : BCRP) sur l'afatinib*

Les études *in vitro* ont montré que l'afatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Lorsque le ritonavir, puissant inhibiteur de la P-gp et de la BCRP a été administré (à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours), 1 heure avant une dose unique de 20 mg de GIOTRIF, l'exposition à l'afatinib a augmenté de 48 % (aire sous la courbe ( $ASC_{0-\infty}$ )), et 39 % (concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ )). En revanche, lorsque le ritonavir a été administré simultanément ou 6 heures après 40 mg de GIOTRIF, la biodisponibilité relative de l'afatinib a été respectivement de 119 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 104 % ( $C_{max}$ ) et de 111 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 105 % ( $C_{max}$ ). Il est donc recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, le ritonavir, la ciclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) le plus à distance possible de la prise d'afatinib en respectant, de préférence, un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.2).

##### *Effets des inducteurs de la P-gp sur l'afatinib*

Un prétraitement par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur de la P-gp, a diminué l'exposition plasmatique à l'afatinib de 34 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 22 % ( $C_{max}$ ) après l'administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Les puissants inducteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) sont susceptibles de réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.4).

##### *Effets de l'afatinib sur les substrats de la P-gp*

Sur la base des données *in vitro*, l'afatinib est un inhibiteur modéré de la P-gp. Cependant, au vu des données cliniques, il est considéré comme peu probable que le traitement par GIOTRIF entraîne des modifications des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp.

##### *Interactions avec la BCRP*

Les études *in vitro* indiquent que l'afatinib est un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP. L'afatinib est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de substrats du BCRP administrés par voie orale (notamment mais pas exclusivement, la rosuvastatine et la sulfasalazine).

#### Effet des aliments sur l'afatinib

La co-administration d'un repas riche en graisse avec GIOTRIF a conduit à une baisse significative de l'exposition à l'afatinib en réduisant la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  respectivement de 50 % et 39 % environ. Ce médicament doit être administré en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par GIOTRIF. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Les études menées chez l'animal avec l'afatinib n'ont pas indiqué d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études menées chez l'animal jusqu'à des niveaux de doses létales pour la mère n'ont pas mis en évidence de signes de tératogénicité. Les manifestations indésirables étaient limitées au niveau des doses toxiques. Toutefois, les expositions systémiques atteintes chez les animaux étaient similaires ou inférieures aux taux observés chez les patients (voir rubrique 5.3).

Le temps nécessaire pour l'élimination complète de l'afatinib n'est pas connu. IL n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le risque dans l'espèce humaine n'est donc pas connu. S'il est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant ou après le traitement par GIOTRIF, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Les données de pharmacocinétique disponibles chez les animaux ont montré que l'afatinib est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données, il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait humain. On ne peut pas exclure le risque pour l'enfant allaité. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter durant la prise de ce médicament.

### Fertilité

Il n'a pas été conduit d'études sur la fertilité dans l'espèce humaine avec l'afatinib. Les données non cliniques de toxicologie disponibles ont montré des effets sur les organes reproducteurs aux doses les plus élevées. Par conséquent, un effet indésirable de ce médicament sur la fertilité humaine ne peut pas être exclu.

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

GIOTRIF n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement, des effets secondaires oculaires (conjonctivite, sécheresse oculaire, kératite) ont été rapportés chez certains patients (voir rubrique 4.8) ; ces effets sont susceptibles d'affecter la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les types d'effets indésirables étaient généralement associés au mécanisme d'action de l'afatinib d'inhibition de l'EGFR. Le résumé de tous les effets indésirables est présenté dans le Tableau 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et les événements cutanés (voir rubrique 4.4) ainsi que la stomatite et la paronychie (voir aussi Tableau 3). Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. En général, une réduction de dose (voir rubrique 4.2) a conduit à une baisse du nombre des effets indésirables fréquents.

Chez les patients traités par GIOTRIF une fois par jour à la dose de 40 mg, la dose a été diminuée en raison des effets indésirables chez 57 % des patients. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 %.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson, bien que dans ces cas il y avait d'autres étiologies possibles (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Le tableau 2 résume la fréquence des effets indésirables groupés de tous les essais dans le CBNPC avec des doses quotidiennes de GIOTRIF de 40 mg (N=497) ou de 50 mg (N=1 638) en monothérapie. Les termes suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



Tableau 2 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>
Infections et infestations	Paronychie <sup>1</sup>	Cystite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Déshydratation Hypokaliémie	
Affections du système nerveux		Dysgueusie	
Affections oculaires		Conjonctivite Sécheresse oculaire	Kératite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Rhinorrhée	Affection pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite <sup>2</sup>	Dyspepsie Chéilite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase  Augmentation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>3</sup> Dermatite acnéiforme <sup>4</sup> Prurit <sup>5</sup> Sécheresse cutanée <sup>6</sup>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte rénale/ insuffisance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	
Investigations		Perte de poids	

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

<sup>6</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par GIOTRIF apparaissant chez au moins 10 % des patients ayant participé à l'essai LUX-Lung 3 sont résumés dans le tableau 3 par grade selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC*).

Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX-Lung 3

Grade NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/jour) N=229			Pémétréxed/ Cisplatine N=111		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Chéilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acnéiforme <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Sécheresse cutanée <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

<sup>6</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

#### Anomalies des tests de la fonction hépatique

Des anomalies ont été observées pour les tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) chez les patients recevant 40 mg de GIOTRIF. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations des ALAT de grade 2 (> 2,5 à 5,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) sont survenues chez < 8 % des patients traités par ce médicament. Des augmentations de grade 3 (> 5,0 à 20,0 fois la LSN) sont survenues chez < 4 % des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

La dose d'afatinib la plus élevée étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais cliniques de Phase I était de 160 mg une fois par jour pendant 3 jours et de 100 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Les effets indésirables observés à ces doses étaient essentiellement de type cutané (éruption cutanée/acné) et digestif (diarrhée en particulier). Un surdosage chez 2 adolescents en bonne santé ayant ingéré chacun 360 mg d'afatinib (dans le cadre de l'ingestion d'un cocktail de

médicaments) a été associé à des événements indésirables de type nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleur abdominale et augmentation de l'amylase (< 1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis de ces événements indésirables.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. En cas de suspicion de surdosage, GIOTRIF doit être arrêté et des traitements symptomatiques doivent être initiés.

Si nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par vomissement ou lavage gastrique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE13.

### Mécanisme d'action

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB.

L'afatinib se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

La transmission de signaux aberrants par les récepteurs ErbB déclenchée par des mutations des récepteurs, et/ou une amplification, et/ou une surexpression du ligand des récepteurs contribue au phénotype malin. Une mutation de l'EGFR définit un sous type moléculaire particulier de cancer bronchique.

Dans des modèles non cliniques avec dérégulation de la voie ErbB, l'afatinib en monothérapie bloque efficacement la voie de signalisation des récepteurs ErbB, entraînant une inhibition de la croissance tumorale ou une régression de la tumeur. Dans des études non cliniques et cliniques, les tumeurs du CBNPC avec les mutations activatrices fréquentes de l'EGFR (Del 19, L858R) et plusieurs autres mutations de l'EGFR moins fréquentes de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 21 (L861Q) sont particulièrement sensibles au traitement par l'afatinib.

L'afatinib conserve une activité antitumorale significative dans des lignées cellulaires de CBNPC *in vitro* et/ou des modèles tumoraux *in vivo* (xénogreffes ou modèles transgéniques), comportant des mutations isoformes de l'EGFR connues pour être résistantes aux inhibiteurs réversibles de l'EGFR erlotinib et géfitinib, telles que la T790M ou la T854A. L'activité clinique sur les tumeurs présentant la mutation T790M de l'exon 20 a également été mise en évidence. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations par insertion sur l'exon 20.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *LUX-Lung 3*

En première ligne, l'efficacité et la sécurité de GIOTRIF chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert. Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR par une méthode basée sur la réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction : PCR*) (TheraScreen<sup>®</sup> : Kit de Mutation EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Les patients ont été randomisés (selon un ratio 2 : 1) pour recevoir GIOTRIF 40 mg une fois par jour ou pémétréxed/cisplatine jusqu'à 6 cycles au maximum.

Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, l'indice de

performance ECOG initial était de 0 (39 %) ou 1 (61 %), 26 % étaient Caucasiens et 72 % Asiatiques.

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante. Au moment de l'analyse principale, au total 45 patients (20 %) traités par GIOTRIF et 3 patients (3 %) traités par chimiothérapie étaient en vie et ne présentaient pas de progression ; ils sont censurés sur la figure 1 et le Tableau 4.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS établie sur la base d'une revue indépendante par groupe de traitement dans l'étude LUX-Lung 3 (population globale)

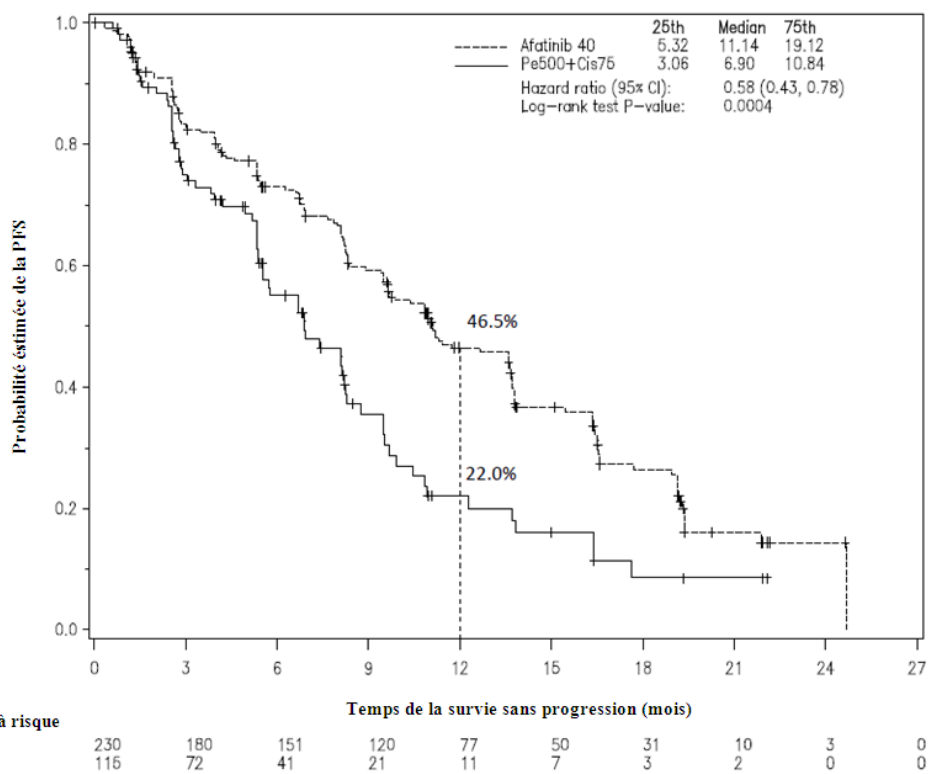


Tableau 4 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine dans l'étude LUX-Lung 3 sur la base de l'analyse principale (revue indépendante)

	<b>GIOTRIF</b> (N=230)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N=115)	<b>Hazard Ratio (HR)/ Odds Ratio (OR)</b> <b>(IC à 95 %)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>PFS, Population globale de l'étude</b>				
<b>Mois (médiane)</b>	<b>11,1</b>	<b>6,9</b>	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
<b>Taux de PFS à 1 an</b>	46,5 %	22,0 %	-	-
<b>Taux de réponse objective (CR + PR)<sup>1</sup></b>	<b>56,1 %</b>	<b>22,6 %</b>	OR 4,66 (2,77-7,83)	< 0,0001
<b>Survie globale (OS) Mois (médiane)<sup>2</sup></b>	<b>28,1</b>	<b>28,2</b>	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

<sup>1</sup> CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle

<sup>2</sup> Analyse de survie globale (Overall Survival : OS) actualisée en Janvier 2013

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (Del 19, L858R) pour GIOTRIF (N=204) et la

chimiothérapie (N=104), la PFS médiane était de 13,6 mois vs. 6,9 mois (HR 0,47; IC 95% 0,34-0,65; p<0,0001) et la survie globale (*Overall Survival : OS*) médiane était de 30,3 mois vs. 26,2 mois (HR 0,82; IC 95% 0,59-1,14; p=0,2244).

Le bénéfice de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et a retardé le temps jusqu'à détérioration (voir Tableau 5). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs étaient significativement meilleurs avec GIOTRIF.

Tableau 5 : Résultats concernant les symptômes sous GIOTRIF vs. la chimiothérapie dans l'étude LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
<b>% de patients avec une amélioration<sup>a</sup></b>	67 % vs. 60 %; p=0,2444	64 % vs. 50 %; p=0,0103	59 % vs. 48 %; p=0,0513
<b>Temps jusqu'à détérioration (mois)<sup>a</sup></b>	NA <sup>b</sup> vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1913

<sup>a</sup> valeurs présentées pour GIOTRIF vs. la chimiothérapie

<sup>b</sup> NA = non atteint

### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 est une étude de phase II, mono bras, menée chez 129 patients naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un adénocarcinome bronchique de stade IIIB ou IV avec mutation de l'EGFR. Les patients ont été inclus en première ligne (N=61) ou en deuxième ligne (N=68) (c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie antérieure). Chez les 61 patients traités en première ligne, le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*) confirmé était de 65,6 % et le taux de contrôle de la maladie (*Disease Control Rate : DCR*) était de 86,9 % sur la base de la revue indépendante. La PFS médiane était de 12,0 mois sur la base de la revue indépendante. De la même manière, l'efficacité a été élevée dans le groupe des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie (N=68 ; ORR de 57,4 % ; PFS médiane de 8 mois sur la base de la revue indépendante). L'OS médiane actualisée en première et deuxième ligne était respectivement de 31,7 mois et 23,6 mois.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication du CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de GIOTRIF, les  $C_{max}$  d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  ont augmenté légèrement plus que la proportionnelle dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 50 mg de GIOTRIF. L'exposition systémique à l'afatinib a diminué de 50 % ( $C_{max}$ ) et 39 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. Sur la base des données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, une diminution moyenne de 26 % de l' $ASC_{\tau,ss}$  a été observée lorsque des aliments ont été consommés au cours des 3 heures précédant la prise de GIOTRIF ou 1 heure après la prise. Les aliments ne doivent donc pas être consommés au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de GIOTRIF (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

*In vitro*, la fixation de l'afatinib aux protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 95 %. L'afatinib se lie aux protéines à la fois de manière non covalente (fixation habituelle aux protéines) et covalente.

### Biotransformation

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme

de l'afatinib *in vivo*. Les principaux métabolites circulants de l'afatinib ont été des adduits covalents formés avec les protéines.

### Élimination

Dans l'espèce humaine, l'afatinib est principalement excrété dans les fèces. Après l'administration d'une solution buvable de 15 mg d'afatinib, 85,4 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 4,3 % dans les urines. La molécule mère afatinib a représenté 88 % de la dose retrouvée. La demi-vie terminale de l'afatinib a été d'environ 37 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'afatinib a été atteint dans les 8 jours avec des administrations répétées d'afatinib, se traduisant par une accumulation d'un facteur de 2,77 ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 2,11 ( $C_{max}$ ).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib sont excrétés par voie rénale. La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux. Sur la base de données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous et rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'afatinib est essentiellement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B), l'exposition a été similaire à celle observée chez les volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg de GIOTRIF. Cela est cohérent avec les données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous). Aucune adaptation de la posologie initiale n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de l'afatinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.4).

#### Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 927 patients atteints d'un cancer (764 avec un CBNPC) traités par GIOTRIF en monothérapie. Aucune adaptation de la posologie initiale n'a été considérée comme nécessaire pour chacune des covariables suivantes étudiées.

#### *Age*

Aucun impact significatif de l'âge (intervalle : 28 ans-87 ans) sur la pharmacocinétique de l'afatinib n'a été observé.

#### *Poids corporel*

L'exposition plasmatique ( $ASC_{\tau,ss}$ ) a augmenté de 26 % pour un patient de 42 kg (2,5<sup>ème</sup> percentile) et elle a diminué de 22 % pour un patient de 95 kg (97,5<sup>ème</sup> percentile) par rapport à un patient pesant 62 kg (poids corporel médian des patients de la population générale de patients).

#### *Sexe*

L'exposition plasmatique a été plus élevée de 15 % chez les femmes ( $ASC_{\tau,ss}$ , corrigée pour le poids corporel) que chez les hommes.

#### *Ethnie*

L'ethnie n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les groupes ethniques Asiatiques, Blancs et Noirs. Les données issues de groupes ethniques Noirs étaient limitées.

#### *Insuffisance rénale*

L'exposition à l'afatinib a augmenté de façon modérée avec la diminution de la clairance de la

créatinine (ClCr, calculée selon la formule de Cockcroft Gault), c'est-à-dire que pour un patient avec une ClCr de 60 mL/min ou 30 mL/min, l'exposition ( $ASC_{\tau,ss}$ ) à l'afatinib a augmenté de respectivement 13 % et 42 % et, pour un patient avec une ClCr de 90 mL/min ou 120 mL/min, elle a diminué de respectivement 6 % et 20 % comparativement à un patient avec une ClCr de 79 mL/min (ClCr médiane des patients de la population générale de patients analysée).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune modification significative de l'exposition à l'afatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, identifiée sur la base d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Les données disponibles pour l'insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées.

#### *Autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients*

Les autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients ayant eu un impact significatif sur l'exposition à l'afatinib ont été les suivants : indice de performance ECOG, taux de lactate déshydrogénase, taux de phosphatases alcalines et de protéines totales. L'amplitude de l'effet de ces covariables à l'échelle individuelle a été considérée comme non cliniquement pertinente. Les antécédents tabagiques, la consommation d'alcool (données limitées) ou la présence de métastases hépatiques n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

#### Autres informations sur les interactions médicamenteuses

##### *Interactions avec les systèmes de transport des médicaments*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition des transporteurs OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3 sont considérées comme peu probables.

##### *Interactions avec les enzymes du Cytochrome P450 (CYP)*

Dans l'espèce humaine, il a été montré que les réactions métaboliques catalysées par les enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib ont été métabolisés par le FMO3 et la N-déméthylation dépendant du CYP3A4 était trop faible pour être quantitativement détectée. L'afatinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament interagisse avec d'autres médicaments qui modulent ou sont métabolisés par les enzymes du CYP.

##### *Effet de l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) sur l'afatinib*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont considérées comme peu probables.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration orale de doses uniques à des souris et des rats a indiqué un faible potentiel de toxicité aiguë de l'afatinib. Dans les études avec administration orale répétée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le cochon nain, les principaux effets identifiés ont concerné la peau (modifications dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions dans l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le cochon nain) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Selon le cas, ces modifications se sont produites à des niveaux d'exposition inférieurs, similaires ou supérieurs aux niveaux cliniquement pertinents. De plus, dans divers organes, une atrophie de l'épithélium médiée par la pharmacodynamie a été observée dans les deux espèces.

#### Toxicité sur la reproduction

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR, GIOTRIF compris, peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les études de développement embryologique et fœtal menées sur l'afatinib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. L'exposition systémique totale (ASC) respective a été soit légèrement supérieure (2,2 fois chez le rat) soit légèrement inférieure (0,3 fois chez le lapin) aux niveaux observés chez les patients.

L'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rates au 11<sup>ème</sup> jour de la lactation a été excrété dans le lait maternel.

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles traités jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur la fertilité. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) chez les rats mâles et femelles a été similaire ou inférieure à celle observée chez les patients (respectivement 1,3 fois et 0,51 fois).

Une étude chez le rat traité jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur le développement pré-/postnatal. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) la plus élevée chez les rates a été inférieure à celle observée chez des patients (0,23 fois).

#### Phototoxicité

Un test *in vitro* 3T3 a montré que l'afatinib peut avoir un potentiel phototoxique.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec GIOTRIF.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline (E460)
- Silice colloïdale anhydre (E551)
- Crospovidone type A
- Stéarate de magnésium (E470b).

#### Pelliculage

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Dioxyde de titane (E171)
- Talc (E553b)
- Polysorbate 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée est emballée avec un sachet dessicant dans un suremballage en aluminium laminé et contient 7 x 1 comprimé pelliculé. Boîtes de 7 x 1, 14 x 1 ou 28 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/879/001  
EU/1/13/879/002  
EU/1/13/879/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 30 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

Excipient à effet notoire : Un comprimé pelliculé contient 176 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé bleu foncé, de forme ronde, biconvexe, à bords biseautés, gravé avec le code « T30 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant l'initiation du traitement par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Le traitement par GIOTRIF doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir Tableau 1 ci-dessous).

#### *Augmentation de la dose*

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui

tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

#### *Adaptation de dose en cas d'effets indésirables*

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par GIOTRIF, comme indiqué dans le Tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Informations concernant l'adaptation de dose en cas d'effets indésirables

<b>Effets indésirables de grade CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dose recommandée</b>	
Grade 1 ou Grade 2	Pas d'interruption <sup>b</sup>	Pas d'adaptation de dose
Grade 2 (prolongé <sup>c</sup> ou non toléré) ou Grade $\geq$ 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un Grade 0/1 <sup>b</sup>	Reprendre le traitement avec une réduction de dose par paliers de 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du NCI

<sup>b</sup> En cas de diarrhée, des médicaments anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être pris immédiatement et poursuivis en cas de diarrhée persistante jusqu'à la disparition des selles liquides.

<sup>c</sup> > 48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée

<sup>d</sup> Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 20 mg/jour, l'arrêt définitif du traitement par GIOTRIF doit être envisagé

Le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle (API) doit être envisagé chez un patient qui développe des signes aigus ou qui présente une aggravation des symptômes respiratoires, auquel cas le traitement doit être interrompu dans l'attente de l'évaluation diagnostique. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté et un traitement approprié sera initié si nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise.

#### *Utilisation d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp)*

Si des inhibiteurs de la P-gp doivent être pris, ils doivent être administrés le plus à distance possible de la prise de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.5).

#### *Patients atteints d'une insuffisance rénale*

La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans un essai dédié aux patients insuffisants rénaux. Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'une insuffisance hépatique*

L'exposition à l'afatinib n'est pas modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le traitement n'est pas recommandé dans cette population (voir

rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de GIOTRIF dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC. Par conséquent, le traitement des enfants ou des adolescents par ce médicament n'est pas recommandé.

#### Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Si le patient ne peut pas avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être dispersés dans environ 100 ml d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs.

#### Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement.

La prise en charge proactive de la diarrhée, avec une hydratation adéquate associée à l'administration d'anti-diarrhéiques, notamment au cours des 6 premières semaines de traitement, est importante et doit débiter dès l'apparition des premiers signes de diarrhée. Des anti-diarrhéiques (par exemple, l'opéramide) doivent être utilisés et, si nécessaire, leur dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée autorisée. Des anti-diarrhéiques doivent être disponibles immédiatement pour les patients de manière à ce que le traitement puisse être initié dès les premiers signes de diarrhée et poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures. Les patients présentant une diarrhée sévère peuvent nécessiter une interruption du traitement par GIOTRIF et une réduction de la dose ou bien un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique intraveineuse peut être nécessaire.

#### Événements indésirables cutanés

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament (voir rubrique 4.8). En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. En cas d'exposition solaire, il est recommandé de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème écran solaire. Une prise en charge précoce (par exemple, avec des émoullients, des antibiotiques) des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par GIOTRIF. Les patients présentant des réactions cutanées sévères peuvent également nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose (voir rubrique 4.2), une intervention thérapeutique supplémentaire et l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge de ces effets dermatologiques.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas

suggérant un syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères (voir rubrique 4.8).

#### Sexe féminin, faible poids corporel et insuffisance rénale sous-jacente

Une exposition plus élevée à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, les patients avec un poids corporel plus faible et ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 5.2). Cela pourrait entraîner une augmentation du risque de développement d'effets indésirables, en particulier diarrhée, éruption cutanée/acné et stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

#### Affection pulmonaire interstitielle (API)

Des cas d'API ou des effets indésirables à type d'API (tels qu'infiltration pulmonaire, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite allergique), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant GIOTRIF pour le traitement d'un CBNPC. Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients sur plus de 3 800 patients traités. Des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE  $\geq 3$  ont été rapportés chez 0,5 % des patients. Les patients avec un antécédent d'API n'ont pas été étudiés.

L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écartier le diagnostic d'API. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique sévère

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par ce médicament chez moins de 1 % des patients. Les facteurs favorisant chez ces patients incluaient une maladie hépatique préexistante et/ou des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente. Une évaluation régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante. Des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux et étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux (voir rubrique 4.8). Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2). Chez les patients développant une insuffisance hépatique sévère sous GIOTRIF, le traitement doit être arrêté.

#### Kératite

Les patients présentant des symptômes aigus ou s'aggravant, tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (voir rubrique 4.8).

#### Fonction ventriculaire gauche

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ce médicament entraîne un effet indésirable sur la contractilité cardiaque. Toutefois, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris

la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### Interactions avec la P-glycoprotéine (P-gp)

La co-administration de puissants inducteurs de la P-gp peut réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

#### Interactions avec les systèmes de transport des médicaments

##### *Effets des inhibiteurs de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein : BCRP) sur l'afatinib*

Les études *in vitro* ont montré que l'afatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Lorsque le ritonavir, puissant inhibiteur de la P-gp et de la BCRP a été administré (à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours), 1 heure avant une dose unique de 20 mg de GIOTRIF, l'exposition à l'afatinib a augmenté de 48 % (aire sous la courbe ( $ASC_{0-\infty}$ )), et 39 % (concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ )). En revanche, lorsque le ritonavir a été administré simultanément ou 6 heures après 40 mg de GIOTRIF, la biodisponibilité relative de l'afatinib a été respectivement de 119 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 104 % ( $C_{max}$ ) et de 111 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 105 % ( $C_{max}$ ). Il est donc recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, le ritonavir, la ciclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) le plus à distance possible de la prise d'afatinib en respectant, de préférence, un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.2).

##### *Effets des inducteurs de la P-gp sur l'afatinib*

Un prétraitement par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur de la P-gp, a diminué l'exposition plasmatique à l'afatinib de 34 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 22 % ( $C_{max}$ ) après l'administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Les puissants inducteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) sont susceptibles de réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.4).

##### *Effets de l'afatinib sur les substrats de la P-gp*

Sur la base des données *in vitro*, l'afatinib est un inhibiteur modéré de la P-gp. Cependant, au vu des données cliniques, il est considéré comme peu probable que le traitement par GIOTRIF entraîne des modifications des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp.

##### *Interactions avec la BCRP*

Les études *in vitro* indiquent que l'afatinib est un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP. L'afatinib est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de substrats du BCRP administrés par voie orale (notamment mais pas exclusivement, la rosuvastatine et la sulfasalazine).

#### Effet des aliments sur l'afatinib

La co-administration d'un repas riche en graisse avec GIOTRIF a conduit à une baisse significative de l'exposition à l'afatinib en réduisant la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  respectivement de 50 % et 39 % environ. Ce médicament doit être administré en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par GIOTRIF. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Les études menées chez l'animal avec l'afatinib n'ont pas indiqué d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études menées chez l'animal jusqu'à des niveaux de doses létales pour la mère n'ont pas mis en évidence de signes de tératogénicité. Les manifestations indésirables étaient limitées au niveau des doses toxiques. Toutefois, les expositions systémiques atteintes chez les animaux étaient similaires ou inférieures aux taux observés chez les patients (voir rubrique 5.3).

Le temps nécessaire pour l'élimination complète de l'afatinib n'est pas connu. Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le risque dans l'espèce humaine n'est donc pas connu. S'il est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant ou après le traitement par GIOTRIF, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Les données de pharmacocinétique disponibles chez les animaux ont montré que l'afatinib est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données, il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait humain. On ne peut pas exclure le risque pour l'enfant allaité. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter durant la prise de ce médicament.

### Fertilité

Il n'a pas été conduit d'études sur la fertilité dans l'espèce humaine avec l'afatinib. Les données non cliniques de toxicologie disponibles ont montré des effets sur les organes reproducteurs aux doses les plus élevées. Par conséquent, un effet indésirable de ce médicament sur la fertilité humaine ne peut pas être exclu.

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

GIOTRIF n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement, des effets secondaires oculaires (conjonctivite, sécheresse oculaire, kératite) ont été rapportés chez certains patients (voir rubrique 4.8) ; ces effets sont susceptibles d'affecter la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Les types d'effets indésirables étaient généralement associés au mécanisme d'action de l'afatinib d'inhibition de l'EGFR. Le résumé de tous les effets indésirables est présenté dans le Tableau 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et les événements cutanés (voir rubrique 4.4) ainsi que la stomatite et la paronychie (voir aussi Tableau 3). Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. En général, une réduction de dose (voir rubrique 4.2) a conduit à une baisse du nombre des effets indésirables fréquents.

Chez les patients traités par GIOTRIF une fois par jour à la dose de 40 mg, la dose a été diminuée en raison des effets indésirables chez 57 % des patients. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 %.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson, bien que dans ces cas il y avait d'autres étiologies possibles (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Le tableau 2 résume la fréquence des effets indésirables groupés de tous les essais dans le CBNPC avec des doses quotidiennes de GIOTRIF de 40 mg (N=497) ou de 50 mg (N=1 638) en monothérapie. Les termes suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



Tableau 2 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>
Infections et infestations	Paronychie <sup>1</sup>	Cystite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Déshydratation Hypokaliémie	
Affections du système nerveux		Dysgueusie	
Affections oculaires		Conjonctivite Sécheresse oculaire	Kératite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Rhinorrhée	Affection pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite <sup>2</sup>	Dyspepsie Chéilite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase  Augmentation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>3</sup> Dermatite acnéiforme <sup>4</sup> Prurit <sup>5</sup> Sécheresse cutanée <sup>6</sup>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte rénale/ insuffisance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	
Investigations		Perte de poids	

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

<sup>6</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par GIOTRIF apparaissant chez au moins 10 % des patients ayant participé à l'essai LUX-Lung 3 sont résumés dans le tableau 3 par grade selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC*).

Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX-Lung 3

Grade NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/jour) N=229			Pémétréxed/ Cisplatine N=111		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Chéilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acnéiforme <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Sécheresse cutanée <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

<sup>6</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

#### Anomalies des tests de la fonction hépatique

Des anomalies ont été observées pour les tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) chez les patients recevant 40 mg de GIOTRIF. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations des ALAT de grade 2 (> 2,5 à 5,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) sont survenues chez < 8 % des patients traités par ce médicament. Des augmentations de grade 3 (> 5,0 à 20,0 fois la LSN) sont survenues chez < 4 % des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

La dose d'afatinib la plus élevée étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais cliniques de Phase I était de 160 mg une fois par jour pendant 3 jours et de 100 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Les effets indésirables observés à ces doses étaient essentiellement de type cutané (éruption cutanée/acné) et digestif (diarrhée en particulier). Un surdosage chez 2 adolescents en bonne santé ayant ingéré chacun 360 mg d'afatinib (dans le cadre de l'ingestion d'un cocktail de

médicaments) a été associé à des événements indésirables de type nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleur abdominale et augmentation de l'amylase (< 1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis de ces événements indésirables.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. En cas de suspicion de surdosage, GIOTRIF doit être arrêté et des traitements symptomatiques doivent être initiés.

Si nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par vomissement ou lavage gastrique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE13.

### Mécanisme d'action

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB.

L'afatinib se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

La transmission de signaux aberrants par les récepteurs ErbB déclenchée par des mutations des récepteurs, et/ou une amplification, et/ou une surexpression du ligand des récepteurs contribue au phénotype malin. Une mutation de l'EGFR définit un sous type moléculaire particulier de cancer bronchique.

Dans des modèles non cliniques avec dérégulation de la voie ErbB, l'afatinib en monothérapie bloque efficacement la voie de signalisation des récepteurs ErbB, entraînant une inhibition de la croissance tumorale ou une régression de la tumeur. Dans des études non cliniques et cliniques, les tumeurs du CBNPC avec les mutations activatrices fréquentes de l'EGFR (Del 19, L858R) et plusieurs autres mutations de l'EGFR moins fréquentes de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 21 (L861Q) sont particulièrement sensibles au traitement par l'afatinib.

L'afatinib conserve une activité antitumorale significative dans des lignées cellulaires de CBNPC *in vitro* et/ou des modèles tumoraux *in vivo* (xénogreffes ou modèles transgéniques), comportant des mutations isoformes de l'EGFR connues pour être résistantes aux inhibiteurs réversibles de l'EGFR erlotinib et géfitinib, telles que la T790M ou la T854A. L'activité clinique sur les tumeurs présentant la mutation T790M de l'exon 20 a également été mise en évidence. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations par insertion sur l'exon 20.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *LUX-Lung 3*

En première ligne, l'efficacité et la sécurité de GIOTRIF chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert. Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR par une méthode basée sur la réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction : PCR*) (TheraScreen<sup>®</sup> : Kit de Mutation EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Les patients ont été randomisés (selon un ratio 2 : 1) pour recevoir GIOTRIF 40 mg une fois par jour ou pémétréxed/cisplatine jusqu'à 6 cycles au maximum.

Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, l'indice de

performance ECOG initial était de 0 (39 %) ou 1 (61 %), 26 % étaient Caucasiens et 72 % Asiatiques.

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante. Au moment de l'analyse principale, au total 45 patients (20 %) traités par GIOTRIF et 3 patients (3 %) traités par chimiothérapie étaient en vie et ne présentaient pas de progression ; ils sont censurés sur la figure 1 et le Tableau 4.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS établie sur la base d'une revue indépendante par groupe de traitement dans l'étude LUX-Lung 3 (population globale)

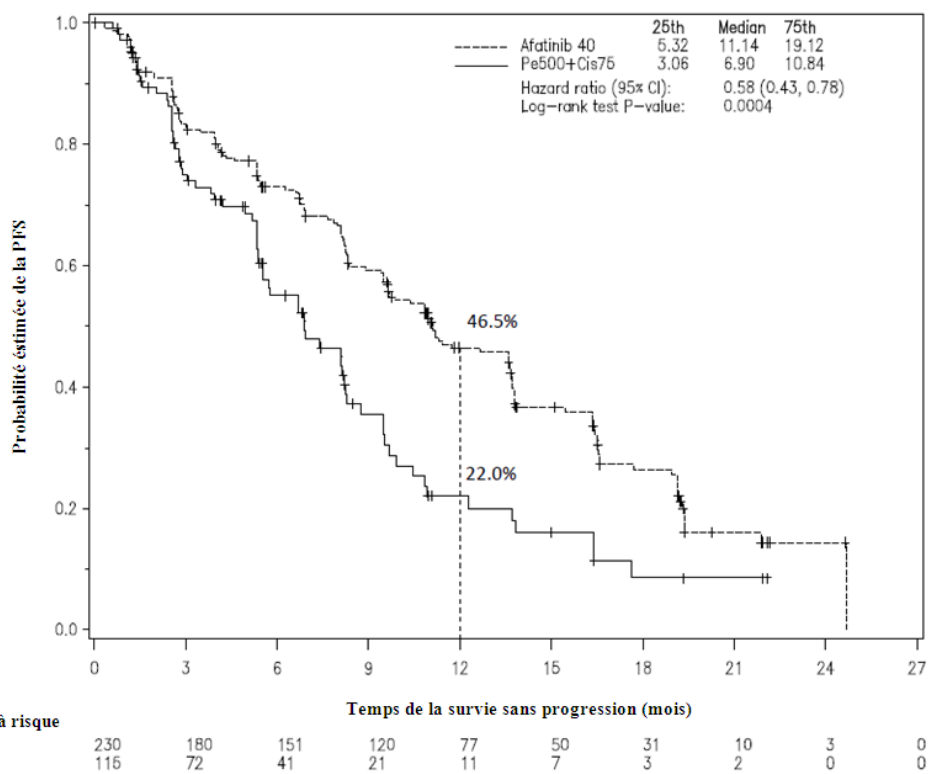


Tableau 4 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine dans l'étude LUX-Lung 3 sur la base de l'analyse principale (revue indépendante)

	<b>GIOTRIF</b> (N=230)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N=115)	<b>Hazard Ratio (HR)/ Odds Ratio (OR)</b> <b>(IC à 95 %)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>PFS, Population globale de l'étude</b>				
<b>Mois (médiane)</b>	<b>11,1</b>	<b>6,9</b>	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
<b>Taux de PFS à 1 an</b>	46,5 %	22,0 %	-	-
<b>Taux de réponse objective (CR + PR)<sup>1</sup></b>	<b>56,1 %</b>	<b>22,6 %</b>	OR 4,66 (2,77-7,83)	< 0,0001
<b>Survie globale (OS) Mois (médiane)<sup>2</sup></b>	<b>28,1</b>	<b>28,2</b>	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

<sup>1</sup> CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle

<sup>2</sup> Analyse de *survie globale* (*Overall Survival : OS*) actualisée en Janvier 2013

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (Del 19, L858R) pour GIOTRIF (N=204) et la

chimiothérapie (N=104), la PFS médiane était de 13,6 mois vs. 6,9 mois (HR 0,47; IC 95% 0,34-0,65; p<0,0001) et la survie globale (*Overall Survival : OS*) médiane était de 30,3 mois vs. 26,2 mois (HR 0,82; IC 95% 0,59-1,14; p=0,2244).

Le bénéfice de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et a retardé le temps jusqu'à détérioration (voir Tableau 5). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs étaient significativement meilleurs avec GIOTRIF.

Tableau 5 : Résultats concernant les symptômes sous GIOTRIF vs. la chimiothérapie dans l'étude LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
<b>% de patients avec une amélioration<sup>a</sup></b>	67 % vs. 60 %; p=0,2444	64 % vs. 50 %; p=0,0103	59 % vs. 48 %; p=0,0513
<b>Temps jusqu'à détérioration (mois)<sup>a</sup></b>	NA <sup>b</sup> vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1913

<sup>a</sup> valeurs présentées pour GIOTRIF vs. la chimiothérapie

<sup>b</sup> NA = non atteint

### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 est une étude de phase II, mono bras, menée chez 129 patients naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un adénocarcinome bronchique de stade IIIB ou IV avec mutation de l'EGFR. Les patients ont été inclus en première ligne (N=61) ou en deuxième ligne (N=68) (c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie antérieure). Chez les 61 patients traités en première ligne, le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*) confirmé était de 65,6 % et le taux de contrôle de la maladie (*Disease Control Rate : DCR*) était de 86,9 % sur la base de la revue indépendante. La PFS médiane était de 12,0 mois sur la base de la revue indépendante. De la même manière, l'efficacité a été élevée dans le groupe des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie (N=68 ; ORR de 57,4 % ; PFS médiane de 8 mois sur la base de la revue indépendante). L'OS médiane actualisée en première et deuxième ligne était respectivement de 31,7 mois et 23,6 mois.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication du CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de GIOTRIF, les  $C_{max}$  d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  ont augmenté légèrement plus que la proportionnelle dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 50 mg de GIOTRIF. L'exposition systémique à l'afatinib a diminué de 50 % ( $C_{max}$ ) et 39 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. Sur la base des données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, une diminution moyenne de 26 % de l' $ASC_{\tau,ss}$  a été observée lorsque des aliments ont été consommés au cours des 3 heures précédant la prise de GIOTRIF ou 1 heure après la prise. Les aliments ne doivent donc pas être consommés au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de GIOTRIF (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

*In vitro*, la fixation de l'afatinib aux protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 95 %. L'afatinib se lie aux protéines à la fois de manière non covalente (fixation habituelle aux protéines) et covalente.

### Biotransformation

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme

de l'afatinib *in vivo*. Les principaux métabolites circulants de l'afatinib ont été des adduits covalents formés avec les protéines.

### Élimination

Dans l'espèce humaine, l'afatinib est principalement excrété dans les fèces. Après l'administration d'une solution buvable de 15 mg d'afatinib, 85,4 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 4,3 % dans les urines. La molécule mère afatinib a représenté 88 % de la dose retrouvée. La demi-vie terminale de l'afatinib a été d'environ 37 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'afatinib a été atteint dans les 8 jours avec des administrations répétées d'afatinib, se traduisant par une accumulation d'un facteur de 2,77 ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 2,11 ( $C_{max}$ ).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib sont excrétés par voie rénale. La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux. Sur la base de données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous et rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'afatinib est essentiellement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B), l'exposition a été similaire à celle observée chez les volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg de GIOTRIF. Cela est cohérent avec les données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous). Aucune adaptation de la posologie initiale n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de l'afatinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.4).

#### Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 927 patients atteints d'un cancer (764 avec un CBNPC) traités par GIOTRIF en monothérapie. Aucune adaptation de la posologie initiale n'a été considérée comme nécessaire pour chacune des covariables suivantes étudiées.

#### *Age*

Aucun impact significatif de l'âge (intervalle : 28 ans-87 ans) sur la pharmacocinétique de l'afatinib n'a été observé.

#### *Poids corporel*

L'exposition plasmatique ( $ASC_{\tau,ss}$ ) a augmenté de 26 % pour un patient de 42 kg (2,5<sup>ème</sup> percentile) et elle a diminué de 22 % pour un patient de 95 kg (97,5<sup>ème</sup> percentile) par rapport à un patient pesant 62 kg (poids corporel médian des patients de la population générale de patients).

#### *Sexe*

L'exposition plasmatique a été plus élevée de 15 % chez les femmes ( $ASC_{\tau,ss}$ , corrigée pour le poids corporel) que chez les hommes.

#### *Ethnie*

L'ethnie n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les groupes ethniques Asiatiques, Blancs et Noirs. Les données issues de groupes ethniques Noirs étaient limitées.

#### *Insuffisance rénale*

L'exposition à l'afatinib a augmenté de façon modérée avec la diminution de la clairance de la

créatinine (ClCr, calculée selon la formule de Cockcroft Gault), c'est-à-dire que pour un patient avec une ClCr de 60 mL/min ou 30 mL/min, l'exposition ( $ASC_{\tau,ss}$ ) à l'afatinib a augmenté de respectivement 13 % et 42 % et, pour un patient avec une ClCr de 90 mL/min ou 120 mL/min, elle a diminué de respectivement 6 % et 20 % comparativement à un patient avec une ClCr de 79 mL/min (ClCr médiane des patients de la population générale de patients analysée).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune modification significative de l'exposition à l'afatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, identifiée sur la base d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Les données disponibles pour l'insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées.

#### *Autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients*

Les autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients ayant eu un impact significatif sur l'exposition à l'afatinib ont été les suivants : indice de performance ECOG, taux de lactate déshydrogénase, taux de phosphatases alcalines et de protéines totales. L'amplitude de l'effet de ces covariables à l'échelle individuelle a été considérée comme non cliniquement pertinente. Les antécédents tabagiques, la consommation d'alcool (données limitées) ou la présence de métastases hépatiques n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

#### Autres informations sur les interactions médicamenteuses

##### *Interactions avec les systèmes de transport des médicaments*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition des transporteurs OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3 sont considérées comme peu probables.

##### *Interactions avec les enzymes du Cytochrome P450 (CYP)*

Dans l'espèce humaine, il a été montré que les réactions métaboliques catalysées par les enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib ont été métabolisés par le FMO3 et la N-déméthylation dépendant du CYP3A4 était trop faible pour être quantitativement détectée. L'afatinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament interagisse avec d'autres médicaments qui modulent ou sont métabolisés par les enzymes du CYP.

##### *Effet de l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) sur l'afatinib*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont considérées comme peu probables.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration orale de doses uniques à des souris et des rats a indiqué un faible potentiel de toxicité aiguë de l'afatinib. Dans les études avec administration orale répétée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le cochon nain, les principaux effets identifiés ont concerné la peau (modifications dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions dans l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le cochon nain) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Selon le cas, ces modifications se sont produites à des niveaux d'exposition inférieurs, similaires ou supérieurs aux niveaux cliniquement pertinents. De plus, dans divers organes, une atrophie de l'épithélium médiée par la pharmacodynamie a été observée dans les deux espèces.

#### Toxicité sur la reproduction

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR, GIOTRIF compris, peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les études de développement embryologique et fœtal menées sur l'afatinib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. L'exposition systémique totale (ASC) respective a été soit légèrement supérieure (2,2 fois chez le rat) soit légèrement inférieure (0,3 fois chez le lapin) aux niveaux observés chez les patients.

L'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rates au 11<sup>ème</sup> jour de la lactation a été excrété dans le lait maternel.

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles traités jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur la fertilité. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) chez les rats mâles et femelles a été similaire ou inférieure à celle observée chez les patients (respectivement 1,3 fois et 0,51 fois).

Une étude chez le rat traité jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur le développement pré-/postnatal. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) la plus élevée chez les rates a été inférieure à celle observée chez des patients (0,23 fois).

#### Phototoxicité

Un test *in vitro* 3T3 a montré que l'afatinib peut avoir un potentiel phototoxique.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec GIOTRIF.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline (E460)
- Silice colloïdale anhydre (E551)
- Crospovidone type A
- Stéarate de magnésium (E470b).

#### Pelliculage

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Dioxyde de titane (E171)
- Talc (E553b)
- Polysorbate 80 (E433)
- Hydroxyde d'aluminium d'indigotine (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée est emballée avec un sachet dessicant dans un suremballage en aluminium laminé et contient 7 x 1 comprimé pelliculé. Boîtes de 7 x 1, 14 x 1 ou 28 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/879/004  
EU/1/13/879/005  
EU/1/13/879/006

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 40 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

Excipient à effet notoire : Un comprimé pelliculé contient 235 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé bleu clair, de forme ronde, biconvexe, à bords biseautés, gravé avec le code « T40 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant l'initiation du traitement par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Le traitement par GIOTRIF doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir Tableau 1 ci-dessous).

#### *Augmentation de la dose*

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui

tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

#### *Adaptation de dose en cas d'effets indésirables*

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par GIOTRIF, comme indiqué dans le Tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Informations concernant l'adaptation de dose en cas d'effets indésirables

<b>Effets indésirables de grade CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dose recommandée</b>	
Grade 1 ou Grade 2	Pas d'interruption <sup>b</sup>	Pas d'adaptation de dose
Grade 2 (prolongé <sup>c</sup> ou non toléré) ou Grade $\geq$ 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un Grade 0/1 <sup>b</sup>	Reprendre le traitement avec une réduction de dose par paliers de 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du NCI

<sup>b</sup> En cas de diarrhée, des médicaments anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être pris immédiatement et poursuivis en cas de diarrhée persistante jusqu'à la disparition des selles liquides.

<sup>c</sup> > 48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée

<sup>d</sup> Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 20 mg/jour, l'arrêt définitif du traitement par GIOTRIF doit être envisagé

Le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle (API) doit être envisagé chez un patient qui développe des signes aigus ou qui présente une aggravation des symptômes respiratoires, auquel cas le traitement doit être interrompu dans l'attente de l'évaluation diagnostique. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté et un traitement approprié sera initié si nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise.

#### *Utilisation d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp)*

Si des inhibiteurs de la P-gp doivent être pris, ils doivent être administrés le plus à distance possible de la prise de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF (voir la rubrique 4.5).

#### *Patients atteints d'une insuffisance rénale*

La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans un essai dédié aux patients insuffisants rénaux. Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'une insuffisance hépatique*

L'exposition à l'afatinib n'est pas modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le traitement n'est pas recommandé dans cette population (voir

rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de GIOTRIF dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC. Par conséquent, le traitement des enfants ou des adolescents par ce médicament n'est pas recommandé.

#### Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Si le patient ne peut pas avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être dispersés dans environ 100 ml d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs.

#### Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement.

La prise en charge proactive de la diarrhée, avec une hydratation adéquate associée à l'administration d'anti-diarrhéiques, notamment au cours des 6 premières semaines de traitement, est importante et doit débiter dès l'apparition des premiers signes de diarrhée. Des anti-diarrhéiques (par exemple, l'opéramide) doivent être utilisés et, si nécessaire, leur dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée autorisée. Des anti-diarrhéiques doivent être disponibles immédiatement pour les patients de manière à ce que le traitement puisse être initié dès les premiers signes de diarrhée et poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures. Les patients présentant une diarrhée sévère peuvent nécessiter une interruption du traitement par GIOTRIF et une réduction de la dose ou bien un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique intraveineuse peut être nécessaire.

#### Événements indésirables cutanés

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament (voir rubrique 4.8). En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. En cas d'exposition solaire, il est recommandé de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème écran solaire. Une prise en charge précoce (par exemple, avec des émoullissants, des antibiotiques) des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par GIOTRIF. Les patients présentant des réactions cutanées sévères peuvent également nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose (voir rubrique 4.2), une intervention thérapeutique supplémentaire et l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge de ces effets dermatologiques.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas

suggérant un syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères (voir rubrique 4.8).

#### Sexe féminin, faible poids corporel et insuffisance rénale sous-jacente

Une exposition plus élevée à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, les patients avec un poids corporel plus faible et ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 5.2). Cela pourrait entraîner une augmentation du risque de développement d'effets indésirables, en particulier diarrhée, éruption cutanée/acné et stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

#### Affection pulmonaire interstitielle (API)

Des cas d'API ou des effets indésirables à type d'API (tels qu'infiltration pulmonaire, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite allergique), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant GIOTRIF pour le traitement d'un CBNPC. Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients sur plus de 3 800 patients traités. Des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE  $\geq 3$  ont été rapportés chez 0,5 % des patients. Les patients avec un antécédent d'API n'ont pas été étudiés.

L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écartier le diagnostic d'API. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique sévère

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par ce médicament chez moins de 1 % des patients. Les facteurs favorisants chez ces patients incluait une maladie hépatique préexistante et/ou des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente. Une évaluation régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante. Des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux et étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux (voir rubrique 4.8). Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2). Chez les patients développant une insuffisance hépatique sévère sous GIOTRIF, le traitement doit être arrêté.

#### Kératite

Les patients présentant des symptômes aigus ou s'aggravant, tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (voir rubrique 4.8).

#### Fonction ventriculaire gauche

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ce médicament entraîne un effet indésirable sur la contractilité cardiaque. Toutefois, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris

la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### Interactions avec la P-glycoprotéine (P-gp)

La co-administration de puissants inducteurs de la P-gp peut réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

#### Interactions avec les systèmes de transport des médicaments

##### *Effets des inhibiteurs de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein : BCRP) sur l'afatinib*

Les études *in vitro* ont montré que l'afatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Lorsque le ritonavir, puissant inhibiteur de la P-gp et de la BCRP a été administré (à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours), 1 heure avant une dose unique de 20 mg de GIOTRIF, l'exposition à l'afatinib a augmenté de 48 % (aire sous la courbe ( $ASC_{0-\infty}$ )), et 39 % (concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ )). En revanche, lorsque le ritonavir a été administré simultanément ou 6 heures après 40 mg de GIOTRIF, la biodisponibilité relative de l'afatinib a été respectivement de 119 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 104 % ( $C_{max}$ ) et de 111 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 105 % ( $C_{max}$ ). Il est donc recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, le ritonavir, la ciclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) le plus à distance possible de la prise d'afatinib en respectant, de préférence, un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.2).

##### *Effets des inducteurs de la P-gp sur l'afatinib*

Un prétraitement par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur de la P-gp, a diminué l'exposition plasmatique à l'afatinib de 34 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 22 % ( $C_{max}$ ) après l'administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Les puissants inducteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) sont susceptibles de réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.4).

##### *Effets de l'afatinib sur les substrats de la P-gp*

Sur la base des données *in vitro*, l'afatinib est un inhibiteur modéré de la P-gp. Cependant, au vu des données cliniques, il est considéré comme peu probable que le traitement par GIOTRIF entraîne des modifications des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp.

##### *Interactions avec la BCRP*

Les études *in vitro* indiquent que l'afatinib est un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP. L'afatinib est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de substrats du BCRP administrés par voie orale (notamment mais pas exclusivement, la rosuvastatine et la sulfasalazine).

#### Effet des aliments sur l'afatinib

La co-administration d'un repas riche en graisse avec GIOTRIF a conduit à une baisse significative de l'exposition à l'afatinib en réduisant la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  respectivement de 50 % et 39 % environ. Ce médicament doit être administré en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par GIOTRIF. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Les études menées chez l'animal avec l'afatinib n'ont pas indiqué d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études menées chez l'animal jusqu'à des niveaux de doses létales pour la mère n'ont pas mis en évidence de signes de tératogénicité. Les manifestations indésirables étaient limitées au niveau des doses toxiques. Toutefois, les expositions systémiques atteintes chez les animaux étaient similaires ou inférieures aux taux observés chez les patients (voir rubrique 5.3).

Le temps nécessaire pour l'élimination complète de l'afatinib n'est pas connu. Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le risque dans l'espèce humaine n'est donc pas connu. S'il est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant ou après le traitement par GIOTRIF, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Les données de pharmacocinétique disponibles chez les animaux ont montré que l'afatinib est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données, il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait humain. On ne peut pas exclure le risque pour l'enfant allaité. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter durant la prise de ce médicament.

### Fertilité

Il n'a pas été conduit d'études sur la fertilité dans l'espèce humaine avec l'afatinib. Les données non cliniques de toxicologie disponibles ont montré des effets sur les organes reproducteurs aux doses les plus élevées. Par conséquent, un effet indésirable de ce médicament sur la fertilité humaine ne peut pas être exclu.

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

GIOTRIF n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement, des effets secondaires oculaires (conjonctivite, sécheresse oculaire, kératite) ont été rapportés chez certains patients (voir rubrique 4.8) ; ces effets sont susceptibles d'affecter la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Les types d'effets indésirables étaient généralement associés au mécanisme d'action de l'afatinib d'inhibition de l'EGFR. Le résumé de tous les effets indésirables est présenté dans le Tableau 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et les événements cutanés (voir rubrique 4.4) ainsi que la stomatite et la paronychie (voir aussi Tableau 3). Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. En général, une réduction de dose (voir rubrique 4.2) a conduit à une baisse du nombre des effets indésirables fréquents.

Chez les patients traités par GIOTRIF une fois par jour à la dose de 40 mg, la dose a été diminuée en raison des effets indésirables chez 57 % des patients. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 %.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson, bien que dans ces cas il y avait d'autres étiologies possibles (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Le tableau 2 résume la fréquence des effets indésirables groupés de tous les essais dans le CBNPC avec des doses quotidiennes de GIOTRIF de 40 mg (N=497) ou de 50 mg (N=1 638) en monothérapie. Les termes suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



Tableau 2 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>
Infections et infestations	Paronychie <sup>1</sup>	Cystite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Déshydratation Hypokaliémie	
Affections du système nerveux		Dysgueusie	
Affections oculaires		Conjonctivite Sécheresse oculaire	Kératite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Rhinorrhée	Affection pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite <sup>2</sup>	Dyspepsie Chéilite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase  Augmentation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>3</sup> Dermatite acnéiforme <sup>4</sup> Prurit <sup>5</sup> Sécheresse cutanée <sup>6</sup>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte rénale/ insuffisance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	
Investigations		Perte de poids	

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

<sup>6</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par GIOTRIF apparaissant chez au moins 10 % des patients ayant participé à l'essai LUX-Lung 3 sont résumés dans le tableau 3 par grade selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC*).

Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX-Lung 3

Grade NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/jour) N=229			Pémétréxed/ Cisplatine N=111		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Chéilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acnéiforme <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Sécheresse cutanée <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

<sup>6</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

#### Anomalies des tests de la fonction hépatique

Des anomalies ont été observées pour les tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) chez les patients recevant 40 mg de GIOTRIF. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations des ALAT de grade 2 (> 2,5 à 5,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) sont survenues chez < 8 % des patients traités par ce médicament. Des augmentations de grade 3 (> 5,0 à 20,0 fois la LSN) sont survenues chez < 4 % des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

La dose d'afatinib la plus élevée étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais cliniques de Phase I était de 160 mg une fois par jour pendant 3 jours et de 100 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Les effets indésirables observés à ces doses étaient essentiellement de type cutané (éruption cutanée/acné) et digestif (diarrhée en particulier). Un surdosage chez 2 adolescents en bonne santé ayant ingéré chacun 360 mg d'afatinib (dans le cadre de l'ingestion d'un cocktail de

médicaments) a été associé à des événements indésirables de type nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleur abdominale et augmentation de l'amylase (< 1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis de ces événements indésirables.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. En cas de suspicion de surdosage, GIOTRIF doit être arrêté et des traitements symptomatiques doivent être initiés.

Si nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par vomissement ou lavage gastrique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE13.

### Mécanisme d'action

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB.

L'afatinib se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

La transmission de signaux aberrants par les récepteurs ErbB déclenchée par des mutations des récepteurs, et/ou une amplification, et/ou une surexpression du ligand des récepteurs contribue au phénotype malin. Une mutation de l'EGFR définit un sous type moléculaire particulier de cancer bronchique.

Dans des modèles non cliniques avec dérégulation de la voie ErbB, l'afatinib en monothérapie bloque efficacement la voie de signalisation des récepteurs ErbB, entraînant une inhibition de la croissance tumorale ou une régression de la tumeur. Dans des études non cliniques et cliniques, les tumeurs du CBNPC avec les mutations activatrices fréquentes de l'EGFR (Del 19, L858R) et plusieurs autres mutations de l'EGFR moins fréquentes de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 21 (L861Q) sont particulièrement sensibles au traitement par l'afatinib.

L'afatinib conserve une activité antitumorale significative dans des lignées cellulaires de CBNPC *in vitro* et/ou des modèles tumoraux *in vivo* (xénogreffes ou modèles transgéniques), comportant des mutations isoformes de l'EGFR connues pour être résistantes aux inhibiteurs réversibles de l'EGFR erlotinib et géfitinib, telles que la T790M ou la T854A. L'activité clinique sur les tumeurs présentant la mutation T790M de l'exon 20 a également été mise en évidence. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations par insertion sur l'exon 20.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *LUX-Lung 3*

En première ligne, l'efficacité et la sécurité de GIOTRIF chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert. Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR par une méthode basée sur la réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction : PCR*) (TheraScreen<sup>®</sup> : Kit de Mutation EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Les patients ont été randomisés (selon un ratio 2 : 1) pour recevoir GIOTRIF 40 mg une fois par jour ou pémétréxed/cisplatine jusqu'à 6 cycles au maximum.

Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, l'indice de

performance ECOG initial était de 0 (39 %) ou 1 (61 %), 26 % étaient Caucasiens et 72 % Asiatiques.

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante. Au moment de l'analyse principale, au total 45 patients (20 %) traités par GIOTRIF et 3 patients (3 %) traités par chimiothérapie étaient en vie et ne présentaient pas de progression ; ils sont censurés sur la figure 1 et le Tableau 4.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS établie sur la base d'une revue indépendante par groupe de traitement dans l'étude LUX-Lung 3 (population globale)

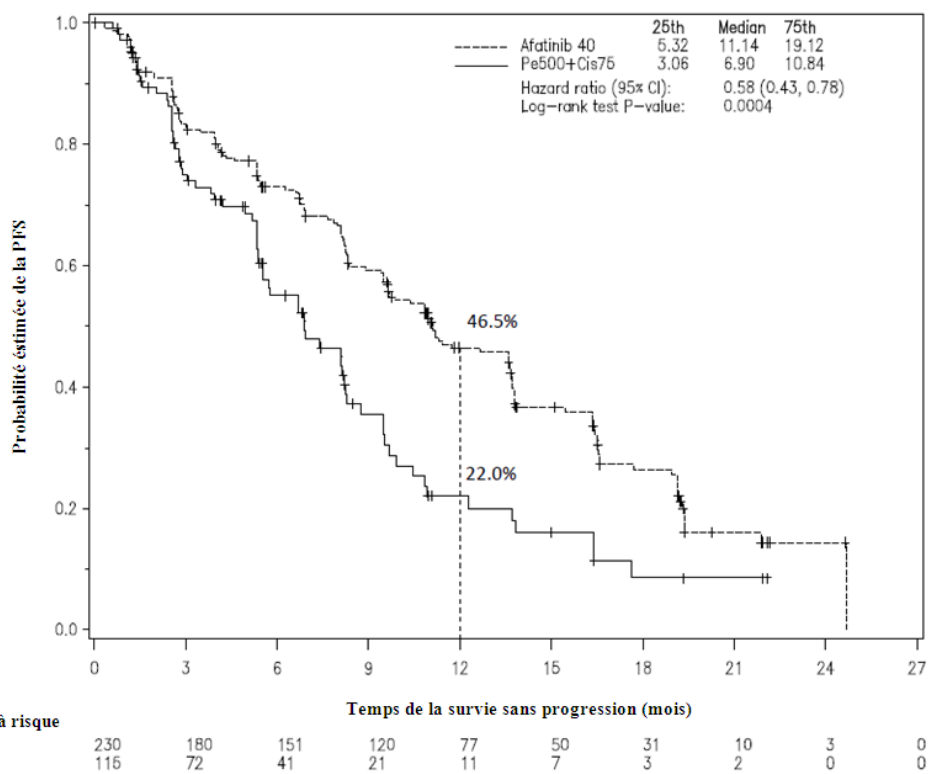


Tableau 4 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine dans l'étude LUX-Lung 3 sur la base de l'analyse principale (revue indépendante)

	<b>GIOTRIF</b> (N=230)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N=115)	<b>Hazard Ratio (HR)/ Odds Ratio (OR)</b> <b>(IC à 95 %)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>PFS, Population globale de l'étude</b>				
<b>Mois (médiane)</b>	<b>11,1</b>	<b>6,9</b>	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
<b>Taux de PFS à 1 an</b>	46,5 %	22,0 %	-	-
<b>Taux de réponse objective (CR + PR)<sup>1</sup></b>	<b>56,1 %</b>	<b>22,6 %</b>	OR 4,66 (2,77-7,83)	< 0,0001
<b>Survie globale (OS) Mois (médiane)<sup>2</sup></b>	<b>28,1</b>	<b>28,2</b>	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

<sup>1</sup> CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle

<sup>2</sup> Analyse de survie globale (Overall Survival : OS) actualisée en Janvier 2013

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (Del 19, L858R) pour GIOTRIF (N=204) et la

chimiothérapie (N=104), la PFS médiane était de 13,6 mois vs. 6,9 mois (HR 0,47; IC 95% 0,34-0,65; p<0,0001) et la survie globale (*Overall Survival : OS*) médiane était de 30,3 mois vs. 26,2 mois (HR 0,82; IC 95% 0,59-1,14; p=0,2244).

Le bénéfice de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et a retardé le temps jusqu'à détérioration (voir Tableau 5). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs étaient significativement meilleurs avec GIOTRIF.

Tableau 5 : Résultats concernant les symptômes sous GIOTRIF vs. la chimiothérapie dans l'étude LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
<b>% de patients avec une amélioration<sup>a</sup></b>	67 % vs. 60 %; p=0,2444	64 % vs. 50 %; p=0,0103	59 % vs. 48 %; p=0,0513
<b>Temps jusqu'à détérioration (mois)<sup>a</sup></b>	NA <sup>b</sup> vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1913

<sup>a</sup> valeurs présentées pour GIOTRIF vs. la chimiothérapie

<sup>b</sup> NA = non atteint

### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 est une étude de phase II, mono bras, menée chez 129 patients naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un adénocarcinome bronchique de stade IIIB ou IV avec mutation de l'EGFR. Les patients ont été inclus en première ligne (N=61) ou en deuxième ligne (N=68) (c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie antérieure). Chez les 61 patients traités en première ligne, le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*) confirmé était de 65,6 % et le taux de contrôle de la maladie (*Disease Control Rate : DCR*) était de 86,9 % sur la base de la revue indépendante. La PFS médiane était de 12,0 mois sur la base de la revue indépendante. De la même manière, l'efficacité a été élevée dans le groupe des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie (N=68 ; ORR de 57,4 % ; PFS médiane de 8 mois sur la base de la revue indépendante). L'OS médiane actualisée en première et deuxième ligne était respectivement de 31,7 mois et 23,6 mois.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication du CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de GIOTRIF, les  $C_{max}$  d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  ont augmenté légèrement plus que la proportionnelle dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 50 mg de GIOTRIF. L'exposition systémique à l'afatinib a diminué de 50 % ( $C_{max}$ ) et 39 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. Sur la base des données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, une diminution moyenne de 26 % de l' $ASC_{\tau,ss}$  a été observée lorsque des aliments ont été consommés au cours des 3 heures précédant la prise de GIOTRIF ou 1 heure après la prise. Les aliments ne doivent donc pas être consommés au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de GIOTRIF (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

*In vitro*, la fixation de l'afatinib aux protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 95 %. L'afatinib se lie aux protéines à la fois de manière non covalente (fixation habituelle aux protéines) et covalente.

### Biotransformation

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme

de l'afatinib *in vivo*. Les principaux métabolites circulants de l'afatinib ont été des adduits covalents formés avec les protéines.

### Élimination

Dans l'espèce humaine, l'afatinib est principalement excrété dans les fèces. Après l'administration d'une solution buvable de 15 mg d'afatinib, 85,4 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 4,3 % dans les urines. La molécule mère afatinib a représenté 88 % de la dose retrouvée. La demi-vie terminale de l'afatinib a été d'environ 37 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'afatinib a été atteint dans les 8 jours avec des administrations répétées d'afatinib, se traduisant par une accumulation d'un facteur de 2,77 ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 2,11 ( $C_{max}$ ).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib sont excrétés par voie rénale. La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux. Sur la base de données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous et rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'afatinib est essentiellement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B), l'exposition a été similaire à celle observée chez les volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg de GIOTRIF. Cela est cohérent avec les données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous). Aucune adaptation de la posologie initiale n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de l'afatinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.4).

#### Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 927 patients atteints d'un cancer (764 avec un CBNPC) traités par GIOTRIF en monothérapie. Aucune adaptation de la posologie initiale n'a été considérée comme nécessaire pour chacune des covariables suivantes étudiées.

#### *Age*

Aucun impact significatif de l'âge (intervalle : 28 ans-87 ans) sur la pharmacocinétique de l'afatinib n'a été observé.

#### *Poids corporel*

L'exposition plasmatique ( $ASC_{\tau,ss}$ ) a augmenté de 26 % pour un patient de 42 kg (2,5<sup>ème</sup> percentile) et elle a diminué de 22 % pour un patient de 95 kg (97,5<sup>ème</sup> percentile) par rapport à un patient pesant 62 kg (poids corporel médian des patients de la population générale de patients).

#### *Sexe*

L'exposition plasmatique a été plus élevée de 15 % chez les femmes ( $ASC_{\tau,ss}$ , corrigée pour le poids corporel) que chez les hommes.

#### *Ethnie*

L'ethnie n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les groupes ethniques Asiatiques, Blancs et Noirs. Les données issues de groupes ethniques Noirs étaient limitées.

#### *Insuffisance rénale*

L'exposition à l'afatinib a augmenté de façon modérée avec la diminution de la clairance de la

créatinine (ClCr, calculée selon la formule de Cockcroft Gault), c'est-à-dire que pour un patient avec une ClCr de 60 mL/min ou 30 mL/min, l'exposition ( $ASC_{\tau,ss}$ ) à l'afatinib a augmenté de respectivement 13 % et 42 % et, pour un patient avec une ClCr de 90 mL/min ou 120 mL/min, elle a diminué de respectivement 6 % et 20 % comparativement à un patient avec une ClCr de 79 mL/min (ClCr médiane des patients de la population générale de patients analysée).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune modification significative de l'exposition à l'afatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, identifiée sur la base d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Les données disponibles pour l'insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées.

#### *Autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients*

Les autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients ayant eu un impact significatif sur l'exposition à l'afatinib ont été les suivants : indice de performance ECOG, taux de lactate déshydrogénase, taux de phosphatases alcalines et de protéines totales. L'amplitude de l'effet de ces covariables à l'échelle individuelle a été considérée comme non cliniquement pertinente. Les antécédents tabagiques, la consommation d'alcool (données limitées) ou la présence de métastases hépatiques n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

#### Autres informations sur les interactions médicamenteuses

##### *Interactions avec les systèmes de transport des médicaments*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition des transporteurs OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3 sont considérées comme peu probables.

##### *Interactions avec les enzymes du Cytochrome P450 (CYP)*

Dans l'espèce humaine, il a été montré que les réactions métaboliques catalysées par les enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib ont été métabolisés par le FMO3 et la N-déméthylation dépendant du CYP3A4 était trop faible pour être quantitativement détectée. L'afatinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament interagisse avec d'autres médicaments qui modulent ou sont métabolisés par les enzymes du CYP.

##### *Effet de l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) sur l'afatinib*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont considérées comme peu probables.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration orale de doses uniques à des souris et des rats a indiqué un faible potentiel de toxicité aiguë de l'afatinib. Dans les études avec administration orale répétée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le cochon nain, les principaux effets identifiés ont concerné la peau (modifications dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions dans l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le cochon nain) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Selon le cas, ces modifications se sont produites à des niveaux d'exposition inférieurs, similaires ou supérieurs aux niveaux cliniquement pertinents. De plus, dans divers organes, une atrophie de l'épithélium médiée par la pharmacodynamie a été observée dans les deux espèces.

#### Toxicité sur la reproduction

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR, GIOTRIF compris, peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les études de développement embryologique et fœtal menées sur l'afatinib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. L'exposition systémique totale (ASC) respective a été soit légèrement supérieure (2,2 fois chez le rat) soit légèrement inférieure (0,3 fois chez le lapin) aux niveaux observés chez les patients.

L'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rates au 11<sup>ème</sup> jour de la lactation a été excrété dans le lait maternel.

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles traités jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur la fertilité. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) chez les rats mâles et femelles a été similaire ou inférieure à celle observée chez les patients (respectivement 1,3 fois et 0,51 fois).

Une étude chez le rat traité jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur le développement pré-/postnatal. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) la plus élevée chez les rates a été inférieure à celle observée chez des patients (0,23 fois).

#### Phototoxicité

Un test *in vitro* 3T3 a montré que l'afatinib peut avoir un potentiel phototoxique.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec GIOTRIF.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline (E460)
- Silice colloïdale anhydre (E551)
- Crospovidone type A
- Stéarate de magnésium (E470b).

#### Pelliculage

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Dioxyde de titane (E171)
- Talc (E553b)
- Polysorbate 80 (E433)
- Hydroxyde d'aluminium d'indigotine (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée est emballée avec un sachet dessicant dans un suremballage en aluminium laminé et contient 7 x 1 comprimé pelliculé. Boîtes de 7 x 1, 14 x 1 ou 28 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/879/007  
EU/1/13/879/008  
EU/1/13/879/009

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 50 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

Excipient à effet notoire : Un comprimé pelliculé contient 294 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé bleu foncé, de forme ovale, biconvexe, gravé avec le code « T50 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant l'initiation du traitement par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Le traitement par GIOTRIF doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir Tableau 1 ci-dessous).

#### *Augmentation de la dose*

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui

tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

#### *Adaptation de dose en cas d'effets indésirables*

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par GIOTRIF, comme indiqué dans le Tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Informations concernant l'adaptation de dose en cas d'effets indésirables

<b>Effets indésirables de grade CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dose recommandée</b>	
Grade 1 ou Grade 2	Pas d'interruption <sup>b</sup>	Pas d'adaptation de dose
Grade 2 (prolongé <sup>c</sup> ou non toléré) ou Grade $\geq$ 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un Grade 0/1 <sup>b</sup>	Reprendre le traitement avec une réduction de dose par paliers de 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du NCI

<sup>b</sup> En cas de diarrhée, des médicaments anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être pris immédiatement et poursuivis en cas de diarrhée persistante jusqu'à la disparition des selles liquides.

<sup>c</sup> > 48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée

<sup>d</sup> Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 20 mg/jour, l'arrêt définitif du traitement par GIOTRIF doit être envisagé

Le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle (API) doit être envisagé chez un patient qui développe des signes aigus ou qui présente une aggravation des symptômes respiratoires, auquel cas le traitement doit être interrompu dans l'attente de l'évaluation diagnostique. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté et un traitement approprié sera initié si nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise.

#### *Utilisation d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp)*

Si des inhibiteurs de la P-gp doivent être pris, ils doivent être administrés le plus à distance possible de la prise de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.5).

#### *Patients atteints d'une insuffisance rénale*

La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans un essai dédié aux patients insuffisants rénaux. Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'une insuffisance hépatique*

L'exposition à l'afatinib n'est pas modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le traitement n'est pas recommandé dans cette population (voir

rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de GIOTRIF dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC. Par conséquent, le traitement des enfants ou des adolescents par ce médicament n'est pas recommandé.

#### Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Si le patient ne peut pas avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être dispersés dans environ 100 ml d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs.

#### Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement.

La prise en charge proactive de la diarrhée, avec une hydratation adéquate associée à l'administration d'anti-diarrhéiques, notamment au cours des 6 premières semaines de traitement, est importante et doit débiter dès l'apparition des premiers signes de diarrhée. Des anti-diarrhéiques (par exemple, l'opéramide) doivent être utilisés et, si nécessaire, leur dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée autorisée. Des anti-diarrhéiques doivent être disponibles immédiatement pour les patients de manière à ce que le traitement puisse être initié dès les premiers signes de diarrhée et poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures. Les patients présentant une diarrhée sévère peuvent nécessiter une interruption du traitement par GIOTRIF et une réduction de la dose ou bien un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique intraveineuse peut être nécessaire.

#### Événements indésirables cutanés

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament (voir rubrique 4.8). En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. En cas d'exposition solaire, il est recommandé de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème écran solaire. Une prise en charge précoce (par exemple, avec des émoullients, des antibiotiques) des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par GIOTRIF. Les patients présentant des réactions cutanées sévères peuvent également nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose (voir rubrique 4.2), une intervention thérapeutique supplémentaire et l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge de ces effets dermatologiques.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas

suggérant un syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères (voir rubrique 4.8).

#### Sexe féminin, faible poids corporel et insuffisance rénale sous-jacente

Une exposition plus élevée à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, les patients avec un poids corporel plus faible et ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 5.2). Cela pourrait entraîner une augmentation du risque de développement d'effets indésirables, en particulier diarrhée, éruption cutanée/acné et stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

#### Affection pulmonaire interstitielle (API)

Des cas d'API ou des effets indésirables à type d'API (tels qu'infiltration pulmonaire, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite allergique), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant GIOTRIF pour le traitement d'un CBNPC. Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients sur plus de 3 800 patients traités. Des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE  $\geq 3$  ont été rapportés chez 0,5 % des patients. Les patients avec un antécédent d'API n'ont pas été étudiés.

L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écartier le diagnostic d'API. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Si une API est diagnostiquée, GIOTRIF doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique sévère

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par ce médicament chez moins de 1 % des patients. Les facteurs favorisants chez ces patients incluaient une maladie hépatique préexistante et/ou des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente. Une évaluation régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante. Des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux et étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux (voir rubrique 4.8). Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2). Chez les patients développant une insuffisance hépatique sévère sous GIOTRIF, le traitement doit être arrêté.

#### Kératite

Les patients présentant des symptômes aigus ou s'aggravant, tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (voir rubrique 4.8).

#### Fonction ventriculaire gauche

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ce médicament entraîne un effet indésirable sur la contractilité cardiaque. Toutefois, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris

la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### Interactions avec la P-glycoprotéine (P-gp)

La co-administration de puissants inducteurs de la P-gp peut réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

#### Interactions avec les systèmes de transport des médicaments

##### *Effets des inhibiteurs de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein : BCRP) sur l'afatinib*

Les études *in vitro* ont montré que l'afatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Lorsque le ritonavir, puissant inhibiteur de la P-gp et de la BCRP a été administré (à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours), 1 heure avant une dose unique de 20 mg de GIOTRIF, l'exposition à l'afatinib a augmenté de 48 % (aire sous la courbe ( $ASC_{0-\infty}$ )), et 39 % (concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ )). En revanche, lorsque le ritonavir a été administré simultanément ou 6 heures après 40 mg de GIOTRIF, la biodisponibilité relative de l'afatinib a été respectivement de 119 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 104 % ( $C_{max}$ ) et de 111 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 105 % ( $C_{max}$ ). Il est donc recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, le ritonavir, la ciclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) le plus à distance possible de la prise d'afatinib en respectant, de préférence, un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise de GIOTRIF (voir rubrique 4.2).

##### *Effets des inducteurs de la P-gp sur l'afatinib*

Un prétraitement par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur de la P-gp, a diminué l'exposition plasmatique à l'afatinib de 34 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 22 % ( $C_{max}$ ) après l'administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Les puissants inducteurs de la P-gp (notamment mais pas exclusivement, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) sont susceptibles de réduire l'exposition à l'afatinib (voir rubrique 4.4).

##### *Effets de l'afatinib sur les substrats de la P-gp*

Sur la base des données *in vitro*, l'afatinib est un inhibiteur modéré de la P-gp. Cependant, au vu des données cliniques, il est considéré comme peu probable que le traitement par GIOTRIF entraîne des modifications des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp.

##### *Interactions avec la BCRP*

Les études *in vitro* indiquent que l'afatinib est un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP. L'afatinib est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de substrats du BCRP administrés par voie orale (notamment mais pas exclusivement, la rosuvastatine et la sulfasalazine).

#### Effet des aliments sur l'afatinib

La co-administration d'un repas riche en graisse avec GIOTRIF a conduit à une baisse significative de l'exposition à l'afatinib en réduisant la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  respectivement de 50 % et 39 % environ. Ce médicament doit être administré en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par GIOTRIF. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Les études menées chez l'animal avec l'afatinib n'ont pas indiqué d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études menées chez l'animal jusqu'à des niveaux de doses létales pour la mère n'ont pas mis en évidence de signes de tératogénicité. Les manifestations indésirables étaient limitées au niveau des doses toxiques. Toutefois, les expositions systémiques atteintes chez les animaux étaient similaires ou inférieures aux taux observés chez les patients (voir rubrique 5.3).

Le temps nécessaire pour l'élimination complète de l'afatinib n'est pas connu. Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le risque dans l'espèce humaine n'est donc pas connu. S'il est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant ou après le traitement par GIOTRIF, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Les données de pharmacocinétique disponibles chez les animaux ont montré que l'afatinib est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données, il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait humain. On ne peut pas exclure le risque pour l'enfant allaité. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter durant la prise de ce médicament.

### Fertilité

Il n'a pas été conduit d'études sur la fertilité dans l'espèce humaine avec l'afatinib. Les données non cliniques de toxicologie disponibles ont montré des effets sur les organes reproducteurs aux doses les plus élevées. Par conséquent, un effet indésirable de ce médicament sur la fertilité humaine ne peut pas être exclu.

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

GIOTRIF n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement, des effets secondaires oculaires (conjonctivite, sécheresse oculaire, kératite) ont été rapportés chez certains patients (voir rubrique 4.8) ; ces effets sont susceptibles d'affecter la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Les types d'effets indésirables étaient généralement associés au mécanisme d'action de l'afatinib d'inhibition de l'EGFR. Le résumé de tous les effets indésirables est présenté dans le Tableau 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et les événements cutanés (voir rubrique 4.4) ainsi que la stomatite et la paronychie (voir aussi Tableau 3). Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. En général, une réduction de dose (voir rubrique 4.2) a conduit à une baisse du nombre des effets indésirables fréquents.

Chez les patients traités par GIOTRIF une fois par jour à la dose de 40 mg, la dose a été diminuée en raison des effets indésirables chez 57 % des patients. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 %.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson, bien que dans ces cas il y avait d'autres étiologies possibles (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Le tableau 2 résume la fréquence des effets indésirables groupés de tous les essais dans le CBNPC avec des doses quotidiennes de GIOTRIF de 40 mg (N=497) ou de 50 mg (N=1 638) en monothérapie.

Les termes suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.



Tableau 2 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>
Infections et infestations	Paronychie <sup>1</sup>	Cystite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Déshydratation Hypokaliémie	
Affections du système nerveux		Dysgueusie	
Affections oculaires		Conjonctivite Sécheresse oculaire	Kératite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Rhinorrhée	Affection pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite <sup>2</sup>	Dyspepsie Chéilite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase  Augmentation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>3</sup> Dermatite acnéiforme <sup>4</sup> Prurit <sup>5</sup> Sécheresse cutanée <sup>6</sup>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte rénale/ insuffisance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	
Investigations		Perte de poids	

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

<sup>6</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par GIOTRIF apparaissant chez au moins 10 % des patients ayant participé à l'essai LUX-Lung 3 sont résumés dans le tableau 3 par grade selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC*).

Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX-Lung 3

Grade NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/jour) N=229			Pémétréxed/ Cisplatine N=111		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Chéilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acnéiforme <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Sécheresse cutanée <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal

<sup>2</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse

<sup>3</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>4</sup> Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme

<sup>5</sup> Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée

<sup>6</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

#### Anomalies des tests de la fonction hépatique

Des anomalies ont été observées pour les tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) chez les patients recevant 40 mg de GIOTRIF. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations des ALAT de grade 2 (> 2,5 à 5,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) sont survenues chez < 8 % des patients traités par ce médicament. Des augmentations de grade 3 (> 5,0 à 20,0 fois la LSN) sont survenues chez < 4 % des patients traités par GIOTRIF (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

La dose d'afatinib la plus élevée étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais cliniques de Phase I était de 160 mg une fois par jour pendant 3 jours et de 100 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Les effets indésirables observés à ces doses étaient essentiellement de type cutané (éruption cutanée/acné) et digestif (diarrhée en particulier). Un surdosage chez 2 adolescents en bonne santé ayant ingéré chacun 360 mg d'afatinib (dans le cadre de l'ingestion d'un cocktail de

médicaments) a été associé à des événements indésirables de type nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleur abdominale et augmentation de l'amylase (< 1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis de ces événements indésirables.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. En cas de suspicion de surdosage, GIOTRIF doit être arrêté et des traitements symptomatiques doivent être initiés.

Si nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par vomissement ou lavage gastrique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE13.

### Mécanisme d'action

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB.

L'afatinib se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

La transmission de signaux aberrants par les récepteurs ErbB déclenchée par des mutations des récepteurs, et/ou une amplification, et/ou une surexpression du ligand des récepteurs contribue au phénotype malin. Une mutation de l'EGFR définit un sous type moléculaire particulier de cancer bronchique.

Dans des modèles non cliniques avec dérégulation de la voie ErbB, l'afatinib en monothérapie bloque efficacement la voie de signalisation des récepteurs ErbB, entraînant une inhibition de la croissance tumorale ou une régression de la tumeur. Dans des études non cliniques et cliniques, les tumeurs du CBNPC avec les mutations activatrices fréquentes de l'EGFR (Del 19, L858R) et plusieurs autres mutations de l'EGFR moins fréquentes de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 21 (L861Q) sont particulièrement sensibles au traitement par l'afatinib.

L'afatinib conserve une activité antitumorale significative dans des lignées cellulaires de CBNPC *in vitro* et/ou des modèles tumoraux *in vivo* (xénogreffes ou modèles transgéniques), comportant des mutations isoformes de l'EGFR connues pour être résistantes aux inhibiteurs réversibles de l'EGFR erlotinib et géfitinib, telles que la T790M ou la T854A. L'activité clinique sur les tumeurs présentant la mutation T790M de l'exon 20 a également été mise en évidence. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations par insertion sur l'exon 20.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *LUX-Lung 3*

En première ligne, l'efficacité et la sécurité de GIOTRIF chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert. Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR par une méthode basée sur la réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction : PCR*) (TheraScreen<sup>®</sup> : Kit de Mutation EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Les patients ont été randomisés (selon un ratio 2 : 1) pour recevoir GIOTRIF 40 mg une fois par jour ou pémétréxed/cisplatine jusqu'à 6 cycles au maximum.

Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, l'indice de

performance ECOG initial était de 0 (39 %) ou 1 (61 %), 26 % étaient Caucasiens et 72 % Asiatiques.

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante. Au moment de l'analyse principale, au total 45 patients (20 %) traités par GIOTRIF et 3 patients (3 %) traités par chimiothérapie étaient en vie et ne présentaient pas de progression ; ils sont censurés sur la figure 1 et le Tableau 4.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS établie sur la base d'une revue indépendante par groupe de traitement dans l'étude LUX-Lung 3 (population globale)

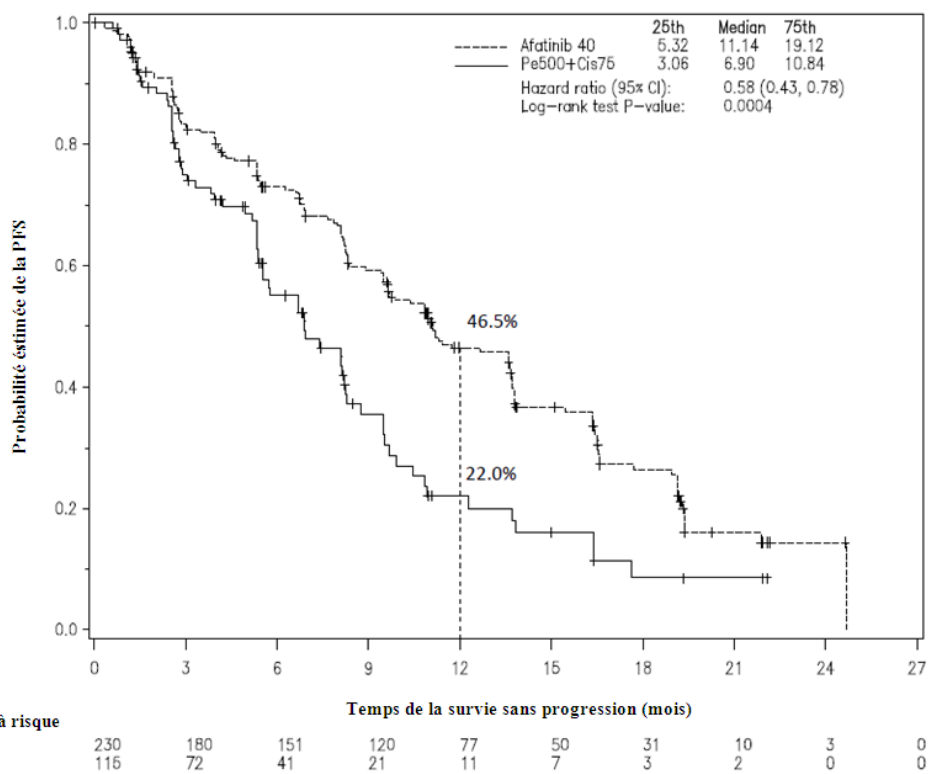


Tableau 4 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine dans l'étude LUX-Lung 3 sur la base de l'analyse principale (revue indépendante)

	<b>GIOTRIF</b> (N=230)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N=115)	<b>Hazard Ratio (HR)/ Odds Ratio (OR)</b> <b>(IC à 95 %)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>PFS, Population globale de l'étude</b>				
<b>Mois (médiane)</b>	<b>11,1</b>	<b>6,9</b>	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
<b>Taux de PFS à 1 an</b>	46,5 %	22,0 %	-	-
<b>Taux de réponse objective (CR + PR)<sup>1</sup></b>	<b>56,1 %</b>	<b>22,6 %</b>	OR 4,66 (2,77-7,83)	< 0,0001
<b>Survie globale (OS) Mois (médiane)<sup>2</sup></b>	<b>28,1</b>	<b>28,2</b>	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

<sup>1</sup> CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle

<sup>2</sup> Analyse de survie globale (*Overall Survival : OS*) actualisée en Janvier 2013

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (Del 19, L858R) pour GIOTRIF (N=204) et la

chimiothérapie (N=104), la PFS médiane était de 13,6 mois vs. 6,9 mois (HR 0,47; IC 95% 0,34-0,65; p<0,0001) et la survie globale (*Overall Survival : OS*) médiane était de 30,3 mois vs. 26,2 mois (HR 0,82; IC 95% 0,59-1,14; p=0,2244).

Le bénéfice de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et a retardé le temps jusqu'à détérioration (voir Tableau 5). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs étaient significativement meilleurs avec GIOTRIF.

Tableau 5 : Résultats concernant les symptômes sous GIOTRIF vs. la chimiothérapie dans l'étude LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
<b>% de patients avec une amélioration<sup>a</sup></b>	67 % vs. 60 %; p=0,2444	64 % vs. 50 %; p=0,0103	59 % vs. 48 %; p=0,0513
<b>Temps jusqu'à détérioration (mois)<sup>a</sup></b>	NA <sup>b</sup> vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1913

<sup>a</sup> valeurs présentées pour GIOTRIF vs. la chimiothérapie

<sup>b</sup> NA = non atteint

### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 est une étude de phase II, mono bras, menée chez 129 patients naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un adénocarcinome bronchique de stade IIIB ou IV avec mutation de l'EGFR. Les patients ont été inclus en première ligne (N=61) ou en deuxième ligne (N=68) (c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie antérieure). Chez les 61 patients traités en première ligne, le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*) confirmé était de 65,6 % et le taux de contrôle de la maladie (*Disease Control Rate : DCR*) était de 86,9 % sur la base de la revue indépendante. La PFS médiane était de 12,0 mois sur la base de la revue indépendante. De la même manière, l'efficacité a été élevée dans le groupe des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie (N=68 ; ORR de 57,4 % ; PFS médiane de 8 mois sur la base de la revue indépendante). L'OS médiane actualisée en première et deuxième ligne était respectivement de 31,7 mois et 23,6 mois.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication du CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de GIOTRIF, les  $C_{max}$  d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  ont augmenté légèrement plus que la proportionnelle dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 50 mg de GIOTRIF. L'exposition systémique à l'afatinib a diminué de 50 % ( $C_{max}$ ) et 39 % ( $ASC_{0-\infty}$ ) en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. Sur la base des données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, une diminution moyenne de 26 % de l' $ASC_{\tau,ss}$  a été observée lorsque des aliments ont été consommés au cours des 3 heures précédant la prise de GIOTRIF ou 1 heure après la prise. Les aliments ne doivent donc pas être consommés au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de GIOTRIF (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

*In vitro*, la fixation de l'afatinib aux protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 95 %. L'afatinib se lie aux protéines à la fois de manière non covalente (fixation habituelle aux protéines) et covalente.

### Biotransformation

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme

de l'afatinib *in vivo*. Les principaux métabolites circulants de l'afatinib ont été des adduits covalents formés avec les protéines.

### Élimination

Dans l'espèce humaine, l'afatinib est principalement excrété dans les fèces. Après l'administration d'une solution buvable de 15 mg d'afatinib, 85,4 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 4,3 % dans les urines. La molécule mère afatinib a représenté 88 % de la dose retrouvée. La demi-vie terminale de l'afatinib a été d'environ 37 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'afatinib a été atteint dans les 8 jours avec des administrations répétées d'afatinib, se traduisant par une accumulation d'un facteur de 2,77 ( $ASC_{0-\infty}$ ) et 2,11 ( $C_{max}$ ).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib sont excrétés par voie rénale. La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux. Sur la base de données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous et rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'afatinib est essentiellement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B), l'exposition a été similaire à celle observée chez les volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg de GIOTRIF. Cela est cohérent avec les données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux (voir "Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières" ci-dessous). Aucune adaptation de la posologie initiale n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de l'afatinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.4).

#### Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 927 patients atteints d'un cancer (764 avec un CBNPC) traités par GIOTRIF en monothérapie. Aucune adaptation de la posologie initiale n'a été considérée comme nécessaire pour chacune des covariables suivantes étudiées.

#### *Age*

Aucun impact significatif de l'âge (intervalle : 28 ans-87 ans) sur la pharmacocinétique de l'afatinib n'a été observé.

#### *Poids corporel*

L'exposition plasmatique ( $ASC_{\tau,ss}$ ) a augmenté de 26 % pour un patient de 42 kg (2,5<sup>ème</sup> percentile) et elle a diminué de 22 % pour un patient de 95 kg (97,5<sup>ème</sup> percentile) par rapport à un patient pesant 62 kg (poids corporel médian des patients de la population générale de patients).

#### *Sexe*

L'exposition plasmatique a été plus élevée de 15 % chez les femmes ( $ASC_{\tau,ss}$ , corrigée pour le poids corporel) que chez les hommes.

#### *Ethnie*

L'ethnie n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les groupes ethniques Asiatiques, Blancs et Noirs. Les données issues de groupes ethniques Noirs étaient limitées.

#### *Insuffisance rénale*

L'exposition à l'afatinib a augmenté de façon modérée avec la diminution de la clairance de la

créatinine (ClCr, calculée selon la formule de Cockcroft Gault), c'est-à-dire que pour un patient avec une ClCr de 60 mL/min ou 30 mL/min, l'exposition ( $ASC_{\tau,ss}$ ) à l'afatinib a augmenté de respectivement 13 % et 42 % et, pour un patient avec une ClCr de 90 mL/min ou 120 mL/min, elle a diminué de respectivement 6 % et 20 % comparativement à un patient avec une ClCr de 79 mL/min (ClCr médiane des patients de la population générale de patients analysée).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune modification significative de l'exposition à l'afatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, identifiée sur la base d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Les données disponibles pour l'insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées.

#### *Autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients*

Les autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients ayant eu un impact significatif sur l'exposition à l'afatinib ont été les suivants : indice de performance ECOG, taux de lactate déshydrogénase, taux de phosphatases alcalines et de protéines totales. L'amplitude de l'effet de ces covariables à l'échelle individuelle a été considérée comme non cliniquement pertinente. Les antécédents tabagiques, la consommation d'alcool (données limitées) ou la présence de métastases hépatiques n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

#### Autres informations sur les interactions médicamenteuses

##### *Interactions avec les systèmes de transport des médicaments*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition des transporteurs OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3 sont considérées comme peu probables.

##### *Interactions avec les enzymes du Cytochrome P450 (CYP)*

Dans l'espèce humaine, il a été montré que les réactions métaboliques catalysées par les enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib ont été métabolisés par le FMO3 et la N-déméthylation dépendant du CYP3A4 était trop faible pour être quantitativement détectée. L'afatinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament interagisse avec d'autres médicaments qui modulent ou sont métabolisés par les enzymes du CYP.

##### *Effet de l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) sur l'afatinib*

Les données *in vitro* ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont considérées comme peu probables.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration orale de doses uniques à des souris et des rats a indiqué un faible potentiel de toxicité aiguë de l'afatinib. Dans les études avec administration orale répétée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le cochon nain, les principaux effets identifiés ont concerné la peau (modifications dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions dans l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le cochon nain) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Selon le cas, ces modifications se sont produites à des niveaux d'exposition inférieurs, similaires ou supérieurs aux niveaux cliniquement pertinents. De plus, dans divers organes, une atrophie de l'épithélium médiée par la pharmacodynamie a été observée dans les deux espèces.

#### Toxicité sur la reproduction

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR, GIOTRIF compris, peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les études de développement embryologique et fœtal menées sur l'afatinib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. L'exposition systémique totale (ASC) respective a été soit légèrement supérieure (2,2 fois chez le rat) soit légèrement inférieure (0,3 fois chez le lapin) aux niveaux observés chez les patients.

L'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rates au 11<sup>ème</sup> jour de la lactation a été excrété dans le lait maternel.

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles traités jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur la fertilité. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) chez les rats mâles et femelles a été similaire ou inférieure à celle observée chez les patients (respectivement 1,3 fois et 0,51 fois).

Une étude chez le rat traité jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur le développement pré-/postnatal. L'exposition systémique totale (ASC<sub>0-24</sub>) la plus élevée chez les rates a été inférieure à celle observée chez des patients (0,23 fois).

#### Phototoxicité

Un test *in vitro* 3T3 a montré que l'afatinib peut avoir un potentiel phototoxique.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec GIOTRIF.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline (E460)
- Silice colloïdale anhydre (E551)
- Crospovidone type A
- Stéarate de magnésium (E470b).

#### Pelliculage

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Dioxyde de titane (E171)
- Talc (E553b)
- Polysorbate 80 (E433)
- Hydroxyde d'aluminium d'indigotine (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée est emballée avec un sachet dessicant dans un suremballage en aluminium laminé et contient 7 x 1 comprimé pelliculé. Boîtes de 7 x 1, 14 x 1 ou 28 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/879/010  
EU/1/13/879/011  
EU/1/13/879/012

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
ALLEMAGNE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte, réservé à l'utilisation dans certains domaines spécialisés (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON (ÉTUI POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR 20 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 20 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

EU/1/13/879/001  
EU/1/13/879/002  
EU/1/13/879/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 20 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 20 mg comprimés pelliculés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PRÉDÉCOUPÉE pour 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 20 mg comprimés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation. \*

\* imprimé uniquement sur une partie de la plaquette thermoformée vide, c'est à dire non imprimé sur les parties de la plaquette thermoformée contenant des comprimés. Cela assure la lisibilité du texte jusqu'à utilisation du dernier comprimé de la plaquette thermoformée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON (ÉTUI POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE  
POUR 30 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 30 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

EU/1/13/879/004  
EU/1/13/879/005  
EU/1/13/879/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 30 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 30 mg comprimés pelliculés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PRÉDÉCOUPÉE pour 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 30 mg comprimés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation. \*

\* imprimé uniquement sur une partie de la plaquette thermoformée vide, c'est à dire non imprimé sur les parties de la plaquette thermoformée contenant des comprimés. Cela assure la lisibilité du texte jusqu'à utilisation du dernier comprimé de la plaquette thermoformée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON (ÉTUI POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR 40 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 40 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

EU/1/13/879/007  
EU/1/13/879/008  
EU/1/13/879/009

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 40 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 40 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 40 mg comprimés pelliculés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PRÉDÉCOUPÉE pour 40 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 40 mg comprimés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation. \*

\* imprimé uniquement sur une partie de la plaquette thermoformée vide, c'est à dire non imprimé sur les parties de la plaquette thermoformée contenant des comprimés. Cela assure la lisibilité du texte jusqu'à utilisation du dernier comprimé de la plaquette thermoformée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON (ÉTUI POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE  
POUR 50 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 50 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

EU/1/13/879/010  
EU/1/13/879/011  
EU/1/13/879/012

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 50 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 50 mg comprimés pelliculés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PRÉDÉCOUPÉE pour 50 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GIOTRIF 50 mg comprimés  
afatinib

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

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ne pas ouvrir avant utilisation. \*

\* imprimé uniquement sur une partie de la plaquette thermoformée vide, c'est à dire non imprimé sur les parties de la plaquette thermoformée contenant des comprimés. Cela assure la lisibilité du texte jusqu'à utilisation du dernier comprimé de la plaquette thermoformée.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### GIOTRIF 20 mg comprimés pelliculés afatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

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

#### 1. Qu'est-ce que GIOTRIF et dans quel cas est-il utilisé

GIOTRIF est un médicament qui contient une substance active, l'afatinib. Il agit en bloquant l'activité d'une famille de protéines appelée la famille ErbB (comprenant EGFR [récepteur du facteur de croissance épidermique ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 et ErbB4). Ces protéines interviennent dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses et peuvent être affectées par des anomalies (mutations) des gènes qui les produisent. En bloquant l'activité de ces protéines, ce médicament peut inhiber la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé seul pour traiter les patients adultes souffrant d'un type spécifique de cancer bronchique (cancer bronchique non à petites cellules) qui est identifié par une anomalie (mutation) du gène de l'EGFR. GIOTRIF peut vous être prescrit comme premier traitement ou après une chimiothérapie si elle s'est révélée insuffisante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIOTRIF

##### Ne prenez jamais GIOTRIF

- si vous êtes allergique à l'afatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous êtes une femme, si vous avez un poids corporel faible inférieur à 50 kg ou des problèmes rénaux. Si vous présentez l'un de ces critères, votre médecin sera peut-être amené à vous surveiller plus étroitement car les effets indésirables pourraient être plus prononcés. Le traitement par ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez eu par le passé une inflammation pulmonaire (affection pulmonaire interstitielle).

- si vous avez des problèmes hépatiques (foie). Votre médecin peut réaliser certains tests hépatiques. Le traitement avec ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous avez eu par le passé des troubles oculaires comme une sécheresse sévère des yeux, une inflammation de la couche transparente à l'avant de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie extérieure de l'œil, ou si vous utilisez des lentilles de contact.
- si vous avez eu par le passé des troubles cardiaques. Votre médecin peut être amené à vous surveiller plus étroitement.

Informez immédiatement votre médecin pendant que vous prenez ce médicament :

- si vous avez de la diarrhée. Il est important d'instaurer un traitement dès l'apparition des premiers signes de la diarrhée.
- si vous avez une éruption cutanée (sur la peau). Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption cutanée.
- si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre. Ces symptômes pourraient être ceux d'une inflammation des poumons (affection pulmonaire interstitielle) qui peut engager votre pronostic vital.
- si vous présentez une rougeur et une douleur de l'œil, aiguës ou qui s'aggravent, une augmentation du larmoiement, une vision floue et/ou une sensibilité à la lumière. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement en urgence.

Voir aussi les effets secondaires possibles à la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

GIOTRIF n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et GIOTRIF**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments de phytothérapie et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, s'ils sont pris avant GIOTRIF, les médicaments suivants peuvent accroître les quantités de GIOTRIF dans le sang et par conséquent le risque d'effets secondaires. Ils doivent donc être pris le plus à distance possible de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les médicaments administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les médicaments administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF :

- Ritonavir, kétoconazole (à l'exception des shampooings), itraconazole, érythromycine, nelfinavir, saquinavir - utilisés pour traiter différents types d'infections.
- Vérapamil, quinidine, amiodarone - utilisés pour traiter certaines maladies du cœur.
- Ciclosporine A, tacrolimus - médicaments qui affectent votre système immunitaire.

Les médicaments suivants sont susceptibles de réduire l'efficacité de GIOTRIF :

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - utilisés pour traiter des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression.
- Rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose.

Demandez à votre médecin si vous avez un doute sur le moment où vous devez prendre ces médicaments.

GIOTRIF peut accroître la quantité d'autres médicaments dans le sang, notamment mais pas exclusivement :

- Sulfasalazine, utilisée pour traiter des inflammations/infections.
- Rosuvastatine, utilisée pour faire baisser le taux de cholestérol.



Veillez informer votre médecin avant de prendre ces médicaments avec GIOTRIF.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose de ce médicament car il risquerait d'être nocif pour le fœtus.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si le traitement doit être ou non poursuivi.

Si vous envisagez une grossesse après la dernière prise de ce médicament, vous devez demander conseil à votre médecin car votre corps peut ne pas avoir éliminé totalement ce médicament.

#### Allaitement

N'allaitez pas pendant votre traitement par ce médicament, car on ne peut pas exclure un risque pour l'enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En cas d'apparition de symptômes liés au traitement affectant votre vision (par exemple rougeur et/ou irritation de l'œil, sécheresse oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière) ou votre capacité de concentration et de réaction, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines sont déconseillées jusqu'à la disparition de l'effet indésirable (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels).

### **GIOTRIF contient du lactose**

Ce médicament contient un sucre appelé lactose monohydraté. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre GIOTRIF**

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

### **Posologie**

La dose recommandée est de 40 mg chaque jour.

Votre médecin peut ajuster (augmenter ou diminuer) votre dose selon que vous supportez plus ou moins bien ce médicament.

### **Quand prendre GIOTRIF**

- Il est important de ne pas prendre ce médicament avec des aliments
- Prenez ce médicament au moins 1 heure avant de manger ou
- Si vous avez déjà mangé, attendez au moins 3 heures avant de prendre ce médicament.
- Prenez ce médicament une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous permettra de vous souvenir plus facilement qu'il faut prendre ce médicament.
- Ne cassez pas, ne croquez pas ou n'écrasez pas le comprimé.
- Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau plate.

GIOTRIF se prend par la bouche. Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, dispersez-le dans un verre d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Mettez le comprimé dans l'eau, sans l'écraser, et agitez de temps à autre pendant 15 minutes au maximum, jusqu'à ce que le comprimé se

soit dispersé en très petites particules. Buvez le liquide immédiatement. Remplissez à nouveau le verre avec de l'eau et buvez-la pour être certain d'avoir pris tout le médicament.

Si vous ne pouvez pas avaler et avez une sonde gastrique, votre médecin pourrait demander que ce médicament vous soit administré par la sonde.

#### **Si vous avez pris plus de GIOTRIF que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement. Vous pourriez présenter une augmentation des effets indésirables et votre médecin pourra interrompre votre traitement et vous administrer un traitement symptomatique.

#### **Si vous oubliez de prendre GIOTRIF**

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 8 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.
- Si votre prochaine dose est prévue dans les 8 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite à prendre les comprimés aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double (deux comprimés en même temps au lieu d'un) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre GIOTRIF**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans d'abord consulter votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament comme prescrit par votre médecin, votre cancer pourrait se développer de nouveau.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Contactez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Dans certains cas, votre médecin pourra interrompre le traitement et réduire votre dose ou arrêter le traitement :

- **Diarrhée** (très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10)  
Une diarrhée durant plus de 2 jours ou une diarrhée plus sévère peut entraîner une perte de liquide (fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10), une baisse du potassium dans le sang (fréquent) et une détérioration de la fonction rénale (fréquent). La diarrhée peut être traitée. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide. Contactez immédiatement votre médecin et commencez un traitement adapté contre la diarrhée le plus rapidement possible. Vous devez avoir à votre disposition des médicaments contre la diarrhée avant de commencer à prendre GIOTRIF.
- **Éruption cutanée** (très fréquent)  
Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption. Si une éruption apparaît, parlez-en à votre médecin. Si le traitement contre l'éruption cutanée n'agit pas et que l'éruption cutanée s'aggrave (par exemple votre peau pèle ou des ampoules se forment sur votre peau), informez-en immédiatement votre médecin car votre médecin peut décider d'arrêter votre traitement par GIOTRIF. Une éruption peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. Il est recommandé de protéger sa peau par des vêtements et une crème solaire.
- **Inflammation des poumons** (peu fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée

« affection pulmonaire interstitielle ».

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre.

- **Irritation ou inflammation de l'œil**

Une irritation ou inflammation de l'œil peut apparaître (une conjonctivite/kératoconjonctivite apparaît fréquemment et une kératite peu fréquemment). Si vous présentez une douleur, une rougeur ou une sécheresse de l'œil apparaissant soudainement ou s'aggravant, informez-en votre médecin.

Si vous présentez un des symptômes ci-dessus, contactez votre médecin le plus rapidement possible.

Les autres effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

**Effets indésirables très fréquents** (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Irritation et inflammation dans la bouche
- Infection des ongles
- Diminution de l'appétit
- Saignement de nez

**Effets indésirables fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleur, rougeur, gonflement ou desquamation de la peau de vos mains et de vos pieds
- Augmentation de la quantité des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) lors de tests sanguins.
- Inflammation de l'intérieur de la vessie avec sensations de brûlure à la miction (en urinant) et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite)
- Sensations de goût anormales (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion, brûlures d'estomac
- Inflammation des lèvres
- Perte de poids
- Écoulement nasal
- Spasmes musculaires
- Fièvre

**Déclaration des effets secondaires**

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

## 5. Comment conserver GIOTRIF

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient GIOTRIF**

- La substance active est l'afatinib. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate).
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), crospovidone type A, stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433).

### **Qu'est-ce que GIOTRIF et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF 20 mg sont blancs à jaunâtres et de forme ronde. Ils sont gravés avec le code « T20 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF sont disponibles en boîtes contenant 1, 2 ou 4 plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée contient 7 x 1 comprimé pelliculé et est emballée avec un sachet dessiccant dans un sachet en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : Information du patient

### GIOTRIF 30 mg comprimés pelliculés afatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

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

#### 1. Qu'est-ce que GIOTRIF et dans quel cas est-il utilisé

GIOTRIF est un médicament qui contient une substance active, l'afatinib. Il agit en bloquant l'activité d'une famille de protéines appelée la famille ErbB (comprenant EGFR [récepteur du facteur de croissance épidermique ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 et ErbB4). Ces protéines interviennent dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses et peuvent être affectées par des anomalies (mutations) des gènes qui les produisent. En bloquant l'activité de ces protéines, ce médicament peut inhiber la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé seul pour traiter les patients adultes souffrant d'un type spécifique de cancer bronchique (cancer bronchique non à petites cellules) qui est identifié par une anomalie (mutation) du gène de l'EGFR. GIOTRIF peut vous être prescrit comme premier traitement ou après une chimiothérapie si elle s'est révélée insuffisante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIOTRIF

##### Ne prenez jamais GIOTRIF

- si vous êtes allergique à l'afatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous êtes une femme, si vous avez un poids corporel faible inférieur à 50 kg ou des problèmes rénaux. Si vous présentez l'un de ces critères, votre médecin sera peut-être amené à vous surveiller plus étroitement car les effets indésirables pourraient être plus prononcés. Le traitement par ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez eu par le passé une inflammation pulmonaire (affection pulmonaire interstitielle).

- si vous avez des problèmes hépatiques (foie). Votre médecin peut réaliser certains tests hépatiques. Le traitement avec ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous avez eu par le passé des troubles oculaires comme une sécheresse sévère des yeux, une inflammation de la couche transparente à l'avant de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie extérieure de l'œil, ou si vous utilisez des lentilles de contact.
- si vous avez eu par le passé des troubles cardiaques. Votre médecin peut être amené à vous surveiller plus étroitement.

Informez immédiatement votre médecin pendant que vous prenez ce médicament :

- si vous avez de la diarrhée. Il est important d'instaurer un traitement dès l'apparition des premiers signes de la diarrhée.
- si vous avez une éruption cutanée (sur la peau). Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption cutanée.
- si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre. Ces symptômes pourraient être ceux d'une inflammation des poumons (affection pulmonaire interstitielle) qui peut engager votre pronostic vital.
- si vous présentez une rougeur et une douleur de l'œil, aiguës ou qui s'aggravent, une augmentation du larmoiement, une vision floue et/ou une sensibilité à la lumière. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement en urgence.

Voir aussi les effets secondaires possibles à la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

GIOTRIF n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et GIOTRIF**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments de phytothérapie et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, s'ils sont pris avant GIOTRIF, les médicaments suivants peuvent accroître les quantités de GIOTRIF dans le sang et par conséquent le risque d'effets secondaires. Ils doivent donc être pris le plus à distance possible de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les médicaments administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les médicaments administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF :

- Ritonavir, kétoconazole (à l'exception des shampooings), itraconazole, érythromycine, nelfinavir, saquinavir - utilisés pour traiter différents types d'infections.
- Vérapamil, quinidine, amiodarone - utilisés pour traiter certaines maladies du cœur.
- Ciclosporine A, tacrolimus - médicaments qui affectent votre système immunitaire.

Les médicaments suivants sont susceptibles de réduire l'efficacité de GIOTRIF :

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - utilisés pour traiter des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression.
- Rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose.

Demandez à votre médecin si vous avez un doute sur le moment où vous devez prendre ces médicaments.

GIOTRIF peut accroître la quantité d'autres médicaments dans le sang, notamment mais pas exclusivement :

- Sulfasalazine, utilisée pour traiter des inflammations/infections.
- Rosuvastatine, utilisée pour faire baisser le taux de cholestérol.



Veillez informer votre médecin avant de prendre ces médicaments avec GIOTRIF.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose de ce médicament car il risquerait d'être nocif pour le fœtus.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si le traitement doit être ou non poursuivi.

Si vous envisagez une grossesse après la dernière prise de ce médicament, vous devez demander conseil à votre médecin car votre corps peut ne pas avoir éliminé totalement ce médicament.

#### Allaitement

N'allaitez pas pendant votre traitement par ce médicament, car on ne peut pas exclure un risque pour l'enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En cas d'apparition de symptômes liés au traitement affectant votre vision (par exemple rougeur et/ou irritation de l'œil, sécheresse oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière) ou votre capacité de concentration et de réaction, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines sont déconseillées jusqu'à la disparition de l'effet indésirable (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels).

### **GIOTRIF contient du lactose**

Ce médicament contient un sucre appelé lactose monohydraté. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre GIOTRIF**

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

### **Posologie**

La dose recommandée est de 40 mg chaque jour.

Votre médecin peut ajuster (augmenter ou diminuer) votre dose selon que vous supportez plus ou moins bien ce médicament.

### **Quand prendre GIOTRIF**

- Il est important de ne pas prendre ce médicament avec des aliments
- Prenez ce médicament au moins 1 heure avant de manger ou
- Si vous avez déjà mangé, attendez au moins 3 heures avant de prendre ce médicament.
- Prenez ce médicament une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous permettra de vous souvenir plus facilement qu'il faut prendre ce médicament.
- Ne cassez pas, ne croquez pas ou n'écrasez pas le comprimé.
- Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau plate.

GIOTRIF se prend par la bouche. Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, dispersez-le dans un verre d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Mettez le comprimé dans l'eau, sans l'écraser, et agitez de temps à autre pendant 15 minutes au maximum, jusqu'à ce que le comprimé se

soit dispersé en très petites particules. Buvez le liquide immédiatement. Remplissez à nouveau le verre avec de l'eau et buvez-la pour être certain d'avoir pris tout le médicament.

Si vous ne pouvez pas avaler et avez une sonde gastrique, votre médecin pourrait demander que ce médicament vous soit administré par la sonde.

#### **Si vous avez pris plus de GIOTRIF que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement. Vous pourriez présenter une augmentation des effets indésirables et votre médecin pourra interrompre votre traitement et vous administrer un traitement symptomatique.

#### **Si vous oubliez de prendre GIOTRIF**

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 8 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.
- Si votre prochaine dose est prévue dans les 8 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite à prendre les comprimés aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double (deux comprimés en même temps au lieu d'un) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre GIOTRIF**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans d'abord consulter votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament comme prescrit par votre médecin, votre cancer pourrait se développer de nouveau.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Contactez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Dans certains cas, votre médecin pourra interrompre le traitement et réduire votre dose ou arrêter le traitement :

- **Diarrhée** (très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10)  
Une diarrhée durant plus de 2 jours ou une diarrhée plus sévère peut entraîner une perte de liquide (fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10), une baisse du potassium dans le sang (fréquent) et une détérioration de la fonction rénale (fréquent). La diarrhée peut être traitée. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide. Contactez immédiatement votre médecin et commencez un traitement adapté contre la diarrhée le plus rapidement possible. Vous devez avoir à votre disposition des médicaments contre la diarrhée avant de commencer à prendre GIOTRIF.
- **Éruption cutanée** (très fréquent)  
Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption. Si une éruption apparaît, parlez-en à votre médecin. Si le traitement contre l'éruption cutanée n'agit pas et que l'éruption cutanée s'aggrave (par exemple votre peau pèle ou des ampoules se forment sur votre peau), informez-en immédiatement votre médecin car votre médecin peut décider d'arrêter votre traitement par GIOTRIF. Une éruption peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. Il est recommandé de protéger sa peau par des vêtements et une crème solaire.
- **Inflammation des poumons** (peu fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée

« affection pulmonaire interstitielle ».

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre.

- **Irritation ou inflammation de l'œil**

Une irritation ou inflammation de l'œil peut apparaître (une conjonctivite/kératoconjonctivite apparaît fréquemment et une kératite peu fréquemment). Si vous présentez une douleur, une rougeur ou une sécheresse de l'œil apparaissant soudainement ou s'aggravant, informez-en votre médecin.

Si vous présentez un des symptômes ci-dessus, contactez votre médecin le plus rapidement possible.

Les autres effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

**Effets indésirables très fréquents** (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Irritation et inflammation dans la bouche
- Infection des ongles
- Diminution de l'appétit
- Saignement de nez

**Effets indésirables fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleur, rougeur, gonflement ou desquamation de la peau de vos mains et de vos pieds
- Augmentation de la quantité des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) lors de tests sanguins.
- Inflammation de l'intérieur de la vessie avec sensations de brûlure à la miction (en urinant) et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite)
- Sensations de goût anormales (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion, brûlures d'estomac
- Inflammation des lèvres
- Perte de poids
- Écoulement nasal
- Spasmes musculaires
- Fièvre

**Déclaration des effets secondaires**

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

## 5. Comment conserver GIOTRIF

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient GIOTRIF**

- La substance active est l'afatinib. Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate)
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), crospovidone type A, stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), hydroxide d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Qu'est-ce que GIOTRIF et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF 30 mg sont bleu foncé et de forme ronde. Ils sont gravés avec le code « T30 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF sont disponibles en boîtes contenant 1, 2 ou 4 plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée contient 7 x 1 comprimé pelliculé et est emballée avec un sachet dessicant dans un sachet en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : Information du patient

### GIOTRIF 40 mg comprimés pelliculés afatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

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

#### 1. Qu'est-ce que GIOTRIF et dans quel cas est-il utilisé

GIOTRIF est un médicament qui contient une substance active, l'afatinib. Il agit en bloquant l'activité d'une famille de protéines appelée la famille ErbB (comprenant EGFR [récepteur du facteur de croissance épidermique ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 et ErbB4). Ces protéines interviennent dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses et peuvent être affectées par des anomalies (mutations) des gènes qui les produisent. En bloquant l'activité de ces protéines, ce médicament peut inhiber la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé seul pour traiter les patients adultes souffrant d'un type spécifique de cancer bronchique (cancer bronchique non à petites cellules) qui est identifié par une anomalie (mutation) du gène de l'EGFR. GIOTRIF peut vous être prescrit comme premier traitement ou après une chimiothérapie si elle s'est révélée insuffisante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIOTRIF

##### Ne prenez jamais GIOTRIF

- si vous êtes allergique à l'afatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous êtes une femme, si vous avez un poids corporel faible inférieur à 50 kg ou des problèmes rénaux. Si vous présentez l'un de ces critères, votre médecin sera peut-être amené à vous surveiller plus étroitement car les effets indésirables pourraient être plus prononcés. Le traitement par ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez eu par le passé une inflammation pulmonaire (affection pulmonaire interstitielle).

- si vous avez des problèmes hépatiques (foie). Votre médecin peut réaliser certains tests hépatiques. Le traitement avec ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous avez eu par le passé des troubles oculaires comme une sécheresse sévère des yeux, une inflammation de la couche transparente à l'avant de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie extérieure de l'œil, ou si vous utilisez des lentilles de contact.
- si vous avez eu par le passé des troubles cardiaques. Votre médecin peut être amené à vous surveiller plus étroitement.

Informez immédiatement votre médecin pendant que vous prenez ce médicament :

- si vous avez de la diarrhée. Il est important d'instaurer un traitement dès l'apparition des premiers signes de la diarrhée.
- si vous avez une éruption cutanée (sur la peau). Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption cutanée.
- si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre. Ces symptômes pourraient être ceux d'une inflammation des poumons (affection pulmonaire interstitielle) qui peut engager votre pronostic vital.
- si vous présentez une rougeur et une douleur de l'œil, aiguës ou qui s'aggravent, une augmentation du larmoiement, une vision floue et/ou une sensibilité à la lumière. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement en urgence.

Voir aussi les effets secondaires possibles à la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

GIOTRIF n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et GIOTRIF**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments de phytothérapie et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, s'ils sont pris avant GIOTRIF, les médicaments suivants peuvent accroître les quantités de GIOTRIF dans le sang et par conséquent le risque d'effets secondaires. Ils doivent donc être pris le plus à distance possible de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les médicaments administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les médicaments administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF :

- Ritonavir, kétoconazole (à l'exception des shampooings), itraconazole, érythromycine, nelfinavir, saquinavir - utilisés pour traiter différents types d'infections.
- Vérapamil, quinidine, amiodarone - utilisés pour traiter certaines maladies du cœur.
- Ciclosporine A, tacrolimus - médicaments qui affectent votre système immunitaire.

Les médicaments suivants sont susceptibles de réduire l'efficacité de GIOTRIF :

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - utilisés pour traiter des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression.
- Rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose.

Demandez à votre médecin si vous avez un doute sur le moment où vous devez prendre ces médicaments.

GIOTRIF peut accroître la quantité d'autres médicaments dans le sang, notamment mais pas exclusivement :

- Sulfasalazine, utilisée pour traiter des inflammations/infections.
- Rosuvastatine, utilisée pour faire baisser le taux de cholestérol.



Veillez informer votre médecin avant de prendre ces médicaments avec GIOTRIF.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose de ce médicament car il risquerait d'être nocif pour le fœtus.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si le traitement doit être ou non poursuivi.

Si vous envisagez une grossesse après la dernière prise de ce médicament, vous devez demander conseil à votre médecin car votre corps peut ne pas avoir éliminé totalement ce médicament.

#### Allaitement

N'allaitez pas pendant votre traitement par ce médicament, car on ne peut pas exclure un risque pour l'enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En cas d'apparition de symptômes liés au traitement affectant votre vision (par exemple rougeur et/ou irritation de l'œil, sécheresse oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière) ou votre capacité de concentration et de réaction, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines sont déconseillées jusqu'à la disparition de l'effet indésirable (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels).

### **GIOTRIF contient du lactose**

Ce médicament contient un sucre appelé lactose monohydraté. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre GIOTRIF**

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

### **Posologie**

La dose recommandée est de 40 mg chaque jour.

Votre médecin peut ajuster (augmenter ou diminuer) votre dose selon que vous supportez plus ou moins bien ce médicament.

### **Quand prendre GIOTRIF**

- Il est important de ne pas prendre ce médicament avec des aliments
- Prenez ce médicament au moins 1 heure avant de manger ou
- Si vous avez déjà mangé, attendez au moins 3 heures avant de prendre ce médicament.
- Prenez ce médicament une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous permettra de vous souvenir plus facilement qu'il faut prendre ce médicament.
- Ne cassez pas, ne croquez pas ou n'écrasez pas le comprimé.
- Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau plate.

GIOTRIF se prend par la bouche. Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, dispersez-le dans un verre d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Mettez le comprimé dans l'eau, sans l'écraser, et agitez de temps à autre pendant 15 minutes au maximum, jusqu'à ce que le comprimé se

soit dispersé en très petites particules. Buvez le liquide immédiatement. Remplissez à nouveau le verre avec de l'eau et buvez-la pour être certain d'avoir pris tout le médicament.

Si vous ne pouvez pas avaler et avez une sonde gastrique, votre médecin pourrait demander que ce médicament vous soit administré par la sonde.

#### **Si vous avez pris plus de GIOTRIF que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement. Vous pourriez présenter une augmentation des effets indésirables et votre médecin pourra interrompre votre traitement et vous administrer un traitement symptomatique.

#### **Si vous oubliez de prendre GIOTRIF**

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 8 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.
- Si votre prochaine dose est prévue dans les 8 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite à prendre les comprimés aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double (deux comprimés en même temps au lieu d'un) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre GIOTRIF**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans d'abord consulter votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament comme prescrit par votre médecin, votre cancer pourrait se développer de nouveau.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Contactez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Dans certains cas, votre médecin pourra interrompre le traitement et réduire votre dose ou arrêter le traitement :

- **Diarrhée** (très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10)  
Une diarrhée durant plus de 2 jours ou une diarrhée plus sévère peut entraîner une perte de liquide (fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10), une baisse du potassium dans le sang (fréquent) et une détérioration de la fonction rénale (fréquent). La diarrhée peut être traitée. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide. Contactez immédiatement votre médecin et commencez un traitement adapté contre la diarrhée le plus rapidement possible. Vous devez avoir à votre disposition des médicaments contre la diarrhée avant de commencer à prendre GIOTRIF.
- **Éruption cutanée** (très fréquent)  
Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption. Si une éruption apparaît, parlez-en à votre médecin. Si le traitement contre l'éruption cutanée n'agit pas et que l'éruption cutanée s'aggrave (par exemple votre peau pèle ou des ampoules se forment sur votre peau), informez-en immédiatement votre médecin car votre médecin peut décider d'arrêter votre traitement par GIOTRIF. Une éruption peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. Il est recommandé de protéger sa peau par des vêtements et une crème solaire.
- **Inflammation des poumons** (peu fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée

« affection pulmonaire interstitielle ».

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre.

- **Irritation ou inflammation de l'œil**

Une irritation ou inflammation de l'œil peut apparaître (une conjonctivite/kératoconjonctivite apparaît fréquemment et une kératite peu fréquemment). Si vous présentez une douleur, une rougeur ou une sécheresse de l'œil apparaissant soudainement ou s'aggravant, informez-en votre médecin.

Si vous présentez un des symptômes ci-dessus, contactez votre médecin le plus rapidement possible.

Les autres effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

**Effets indésirables très fréquents** (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Irritation et inflammation dans la bouche
- Infection des ongles
- Diminution de l'appétit
- Saignement de nez

**Effets indésirables fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleur, rougeur, gonflement ou desquamation de la peau de vos mains et de vos pieds
- Augmentation de la quantité des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) lors de tests sanguins.
- Inflammation de l'intérieur de la vessie avec sensations de brûlure à la miction (en urinant) et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite)
- Sensations de goût anormales (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion, brûlures d'estomac
- Inflammation des lèvres
- Perte de poids
- Écoulement nasal
- Spasmes musculaires
- Fièvre

**Déclaration des effets secondaires**

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

## 5. Comment conserver GIOTRIF

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient GIOTRIF**

- La substance active est l'afatinib. Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate)
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), crospovidone type A, stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), hydroxide d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Qu'est-ce que GIOTRIF et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF 40 mg sont bleu clair et de forme ronde. Ils sont gravés avec le code « T40 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF sont disponibles en boîtes contenant 1, 2 ou 4 plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée contient 7 x 1 comprimé pelliculé et est emballée avec un sachet dessiccant dans un sachet en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : Information du patient

### GIOTRIF 50 mg comprimés pelliculés afatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

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

#### 1. Qu'est-ce que GIOTRIF et dans quel cas est-il utilisé

GIOTRIF est un médicament qui contient une substance active, l'afatinib. Il agit en bloquant l'activité d'une famille de protéines appelée la famille ErbB (comprenant EGFR [récepteur du facteur de croissance épidermique ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 et ErbB4). Ces protéines interviennent dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses et peuvent être affectées par des anomalies (mutations) des gènes qui les produisent. En bloquant l'activité de ces protéines, ce médicament peut inhiber la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé seul pour traiter les patients adultes souffrant d'un type spécifique de cancer bronchique (cancer bronchique non à petites cellules) qui est identifié par une anomalie (mutation) du gène de l'EGFR. GIOTRIF peut vous être prescrit comme premier traitement ou après une chimiothérapie si elle s'est révélée insuffisante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIOTRIF

##### Ne prenez jamais GIOTRIF

- si vous êtes allergique à l'afatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous êtes une femme, si vous avez un poids corporel faible inférieur à 50 kg ou des problèmes rénaux. Si vous présentez l'un de ces critères, votre médecin sera peut-être amené à vous surveiller plus étroitement car les effets indésirables pourraient être plus prononcés. Le traitement par ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez eu par le passé une inflammation pulmonaire (affection pulmonaire interstitielle).

- si vous avez des problèmes hépatiques (foie). Votre médecin peut réaliser certains tests hépatiques. Le traitement avec ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous avez eu par le passé des troubles oculaires comme une sécheresse sévère des yeux, une inflammation de la couche transparente à l'avant de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie extérieure de l'œil, ou si vous utilisez des lentilles de contact.
- si vous avez eu par le passé des troubles cardiaques. Votre médecin peut être amené à vous surveiller plus étroitement.

Informez immédiatement votre médecin pendant que vous prenez ce médicament :

- si vous avez de la diarrhée. Il est important d'instaurer un traitement dès l'apparition des premiers signes de la diarrhée.
- si vous avez une éruption cutanée (sur la peau). Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption cutanée.
- si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre. Ces symptômes pourraient être ceux d'une inflammation des poumons (affection pulmonaire interstitielle) qui peut engager votre pronostic vital.
- si vous présentez une rougeur et une douleur de l'œil, aiguës ou qui s'aggravent, une augmentation du larmoiement, une vision floue et/ou une sensibilité à la lumière. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement en urgence.

Voir aussi les effets secondaires possibles à la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

GIOTRIF n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et GIOTRIF**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments de phytothérapie et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, s'ils sont pris avant GIOTRIF, les médicaments suivants peuvent accroître les quantités de GIOTRIF dans le sang et par conséquent le risque d'effets secondaires. Ils doivent donc être pris le plus à distance possible de GIOTRIF. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les médicaments administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les médicaments administrés une fois par jour) par rapport à la prise de GIOTRIF :

- Ritonavir, kétoconazole (à l'exception des shampooings), itraconazole, érythromycine, nelfinavir, saquinavir - utilisés pour traiter différents types d'infections.
- Vérapamil, quinidine, amiodarone - utilisés pour traiter certaines maladies du cœur.
- Ciclosporine A, tacrolimus - médicaments qui affectent votre système immunitaire.

Les médicaments suivants sont susceptibles de réduire l'efficacité de GIOTRIF :

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - utilisés pour traiter des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression.
- Rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose.

Demandez à votre médecin si vous avez un doute sur le moment où vous devez prendre ces médicaments.

GIOTRIF peut accroître la quantité d'autres médicaments dans le sang, notamment mais pas exclusivement :

- Sulfasalazine, utilisée pour traiter des inflammations/infections.
- Rosuvastatine, utilisée pour faire baisser le taux de cholestérol.



Veillez informer votre médecin avant de prendre ces médicaments avec GIOTRIF.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose de ce médicament car il risquerait d'être nocif pour le fœtus.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si le traitement doit être ou non poursuivi.

Si vous envisagez une grossesse après la dernière prise de ce médicament, vous devez demander conseil à votre médecin car votre corps peut ne pas avoir éliminé totalement ce médicament.

#### Allaitement

N'allaitez pas pendant votre traitement par ce médicament, car on ne peut pas exclure un risque pour l'enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En cas d'apparition de symptômes liés au traitement affectant votre vision (par exemple rougeur et/ou irritation de l'œil, sécheresse oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière) ou votre capacité de concentration et de réaction, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines sont déconseillées jusqu'à la disparition de l'effet indésirable (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels).

### **GIOTRIF contient du lactose**

Ce médicament contient un sucre appelé lactose monohydraté. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre GIOTRIF**

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

### **Posologie**

La dose recommandée est de 40 mg chaque jour.

Votre médecin peut ajuster (augmenter ou diminuer) votre dose selon que vous supportez plus ou moins bien ce médicament.

### **Quand prendre GIOTRIF**

- Il est important de ne pas prendre ce médicament avec des aliments
- Prenez ce médicament au moins 1 heure avant de manger ou
- Si vous avez déjà mangé, attendez au moins 3 heures avant de prendre ce médicament.
- Prenez ce médicament une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous permettra de vous souvenir plus facilement qu'il faut prendre ce médicament.
- Ne cassez pas, ne croquez pas ou n'écrasez pas le comprimé.
- Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau plate.

GIOTRIF se prend par la bouche. Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, dispersez-le dans un verre d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Mettez le comprimé dans l'eau, sans l'écraser, et agitez de temps à autre pendant 15 minutes au maximum, jusqu'à ce que le comprimé se

soit dispersé en très petites particules. Buvez le liquide immédiatement. Remplissez à nouveau le verre avec de l'eau et buvez-la pour être certain d'avoir pris tout le médicament.

Si vous ne pouvez pas avaler et avez une sonde gastrique, votre médecin pourrait demander que ce médicament vous soit administré par la sonde.

#### **Si vous avez pris plus de GIOTRIF que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement. Vous pourriez présenter une augmentation des effets indésirables et votre médecin pourra interrompre votre traitement et vous administrer un traitement symptomatique.

#### **Si vous oubliez de prendre GIOTRIF**

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 8 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.
- Si votre prochaine dose est prévue dans les 8 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite à prendre les comprimés aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double (deux comprimés en même temps au lieu d'un) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre GIOTRIF**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans d'abord consulter votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament comme prescrit par votre médecin, votre cancer pourrait se développer de nouveau.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Contactez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Dans certains cas, votre médecin pourra interrompre le traitement et réduire votre dose ou arrêter le traitement :

- **Diarrhée** (très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10)  
Une diarrhée durant plus de 2 jours ou une diarrhée plus sévère peut entraîner une perte de liquide (fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10), une baisse du potassium dans le sang (fréquent) et une détérioration de la fonction rénale (fréquent). La diarrhée peut être traitée. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide. Contactez immédiatement votre médecin et commencez un traitement adapté contre la diarrhée le plus rapidement possible. Vous devez avoir à votre disposition des médicaments contre la diarrhée avant de commencer à prendre GIOTRIF.
- **Éruption cutanée** (très fréquent)  
Il est important d'instaurer un traitement dès le début de l'éruption. Si une éruption apparaît, parlez-en à votre médecin. Si le traitement contre l'éruption cutanée n'agit pas et que l'éruption cutanée s'aggrave (par exemple votre peau pèle ou des ampoules se forment sur votre peau), informez-en immédiatement votre médecin car votre médecin peut décider d'arrêter votre traitement par GIOTRIF. Une éruption peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. Il est recommandé de protéger sa peau par des vêtements et une crème solaire.
- **Inflammation des poumons** (peu fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) appelée

« affection pulmonaire interstitielle ».

Informez immédiatement votre médecin si vous développez un essoufflement, nouveau ou qui s'aggrave soudainement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une fièvre.

- **Irritation ou inflammation de l'œil**

Une irritation ou inflammation de l'œil peut apparaître (une conjonctivite/kératoconjonctivite apparaît fréquemment et une kératite peu fréquemment). Si vous présentez une douleur, une rougeur ou une sécheresse de l'œil apparaissant soudainement ou s'aggravant, informez-en votre médecin.

Si vous présentez un des symptômes ci-dessus, contactez votre médecin le plus rapidement possible.

Les autres effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

**Effets indésirables très fréquents** (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Irritation et inflammation dans la bouche
- Infection des ongles
- Diminution de l'appétit
- Saignement de nez

**Effets indésirables fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Douleur, rougeur, gonflement ou desquamation de la peau de vos mains et de vos pieds
- Augmentation de la quantité des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) lors de tests sanguins.
- Inflammation de l'intérieur de la vessie avec sensations de brûlure à la miction (en urinant) et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite)
- Sensations de goût anormales (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion, brûlures d'estomac
- Inflammation des lèvres
- Perte de poids
- Écoulement nasal
- Spasmes musculaires
- Fièvre

**Déclaration des effets secondaires**

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

## 5. Comment conserver GIOTRIF

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient GIOTRIF**

- La substance active est l'afatinib. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate)
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), crospovidone type A, stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), hydroxide d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Qu'est-ce que GIOTRIF et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF 50 mg sont bleu foncé et de forme ovale. Ils sont gravés avec le code « T50 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de GIOTRIF sont disponibles en boîtes contenant 1, 2 ou 4 plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires. Chaque plaquette thermoformée contient 7 x 1 comprimé pelliculé et est emballée avec un sachet dessicant dans un sachet en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

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