

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés  
GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés  
GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés  
GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés

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).

### GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés

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).

### GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés

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).

### GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés

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).

### GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés

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.

### GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés

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.

### GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés

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.

### GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés

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. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants :

- 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.
- Patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine (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 départ de 40 mg/jour (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1) pendant le premier cycle de traitement (21 jours pour les CBNPC avec une mutation de l'EGFR et 28 jours pour les CBNPC de type épidermoïde). 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

Effets indésirables de grade CTCAE <sup>a</sup>	Dose recommandée	
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, loperamide) 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).

#### Populations particulières

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

L'exposition à l'afatinib s'est révélée plus importante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il convient de surveiller les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et d'ajuster la dose de GIOTRIF si elle n'est pas tolérée.

Le traitement par GIOTRIF n'est pas recommandé chez les patients qui présentent un DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou qui sont en dialyse.

##### *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.

Un essai clinique mené chez des patients pédiatriques atteints d'autres affections n'a pas permis de

valider le traitement par GIOTRIF chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 5.1 et 5.2). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies. 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 débuter 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 hydroélectrolytique 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 et une nécrolyse épidermique toxique. 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 traités avec GIOTRIF dans l'ensemble des essais cliniques (incluant 0,5 % des patients ayant des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE  $\geq$  3). 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. Dans les essais pivots, des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % (LUX-Lung 3) et 1,6 % (LUX-Lung 8) des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux. Dans l'essai LUX-Lung 3, les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT de grade 3 étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux. Les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT de grade 3 n'ont pas été observées chez les patients ayant un bilan hépatique initial anormal dans l'essai LUX-Lung 8 (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.

### Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par GIOTRIF chez 0,2 % des patients inclus dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés et randomisés. Dans la majorité des cas, la perforation gastro-intestinale était associée à d'autres facteurs de risque connus, incluant la prise concomitante de médicaments tels que des corticostéroïdes, des AINS ou des agents anti-angiogéniques, un antécédent sous-jacent d'ulcère gastro-intestinal, une affection diverticulaire sous-jacente, l'âge ou la présence de métastases intestinales aux sites de perforation. Chez les patients traités par GIOTRIF développant une perforation gastro-intestinale, le traitement doit être définitivement 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 total en lactase 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).

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 a 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 Tableaux 3, 4 et 5). En général, une réduction de dose (voir rubrique 4.2) a conduit à une baisse de la fréquence 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 de l'essai LUX-Lung 3 et chez 25 % des patients de l'essai LUX-Lung 8. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 % dans l'essai LUX-Lung 3 et de 3,8 % et 2,0 % dans l'essai LUX-Lung 8.

Des effets indésirables de type API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, 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 de tous les essais dans le CBNPC et des données issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché de ce produit avec des doses quotidiennes de GIOTRIF de 40 mg ou de 50 mg 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

Systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
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> Nausées Vomissements	Dyspepsie Chéilite	Pancréatite Perforation gastro-intestinale	
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 Troubles unguéaux <sup>8</sup>		Syndrome de Stevens-Johnson <sup>7</sup> Nécrolyse épidermique toxique <sup>7</sup>
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

<sup>7</sup> D'après les données issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché de ce produit.

<sup>8</sup> Comprend trouble unguéal, onycholyse, toxicité unguéale, onychoclasie, ongle incarné, ongle de couturière,

onychomadèse, coloration anormale de l'ongle, dystrophie unguéale, ongle strié et onychogryphose

#### 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 et LUX-Lung 7 sont résumés dans les tableaux 3 et 4 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

Tableau 4 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX Lung 7

	<b>GIOTRIF (40 mg/jour)</b> N = 160			<b>Gefitinib</b> N = 159		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystite <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliémie <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Rhinorrhée <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatite <sup>5</sup>	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nausées	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vomissements	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Affections hépatobiliaires</i>						
Augmentation de l'alanine aminotransférase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Sécheresse cutanée	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurit <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatite acnéiforme <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Fièvre	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

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

<sup>2</sup> Comprend cystite, infection des voies urinaires

<sup>3</sup> Comprend hypokaliémie, baisse du potassium sanguin

<sup>4</sup> Comprend rhinorrhée, inflammation nasale

<sup>5</sup> Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale

<sup>6</sup> Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée

<sup>7</sup> Comprend prurit, prurit généralisé

<sup>8</sup> Comprend dermatite acnéiforme, acné

#### 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).

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par GIOTRIF et survenant chez au moins 10 % des patients traités dans l'essai LUX-Lung 8 sont résumés dans le Tableau 5 en fonction de leur grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Tableau 5 : Effets indésirables très fréquents dans l'essai LUX-Lung 8\*.

Grade NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/jour) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatite <sup>2</sup>	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nausées	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption cutanée <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatite acnéiforme <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\* Signalant la fréquence des patients présentant des effets indésirables de toute cause

<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

### Anomalies des tests de la fonction hépatique

Des anomalies des tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) ont été observées 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 de l'ALAT de grade 2 et de grade 3 sont survenues, respectivement, chez 1 % et 0,8 % des patients traités par GIOTRIF (voir la 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EB03

#### 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. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations de type insertion dans l'exon 20.

L'acquisition d'une mutation secondaire T790M est un mécanisme important de résistance acquise à l'afatinib et le dosage génique de l'allèle portant la T790M est corrélé au degré de résistance *in vitro*. La mutation T790M est retrouvée dans environ 50 % des tumeurs de patients au cours de la progression de la maladie sous afatinib, pour laquelle les ITK-EGFR ciblant la T790M peuvent être envisagés comme une option de traitement ultérieure. D'autres mécanismes possibles de résistance à l'afatinib ont été suggérés au niveau préclinique et l'amplification du gène MET a été observée en clinique.

#### Efficacité et sécurité cliniques

GIOTRIF chez les patients atteints d'un CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) avec mutations de l'EGFR

##### *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. 89% des patients avaient des mutations fréquentes de l'EGFR (Del 19 ou L858R).

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante ; les critères de jugement secondaires comprenaient la survie globale (*Overall survival : OS*) et le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*). Au moment de l'analyse, le 14 novembre 2013, 176 patients (76,5 %) dans le bras afatinib et 70 patients (60,9 %) dans le bras chimiothérapie avaient présenté un événement contribuant à l'analyse de la PFS, c'est à dire une progression de la maladie déterminée après une revue centralisée indépendante ou un décès. Les résultats d'efficacité sont présentés en figure 1 et dans les tableaux 6 et 7.

### LUX-Lung 6

L'efficacité et la sécurité de GIOTRIF chez les patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé ou métastatique de stade IIIB/IV avec mutation de l'EGFR, ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée en ouvert. De même que pour l'étude LUX-Lung 3, les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traité ont été testés pour les mutations de l'EGFR par le test TheraScreen® : Kit de Mutation EGFR29 (Qiagen Manchester Ltd). Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 58 ans et tous les patients étaient d'origine asiatique. Les patients porteurs de mutations fréquentes de l'EGFR représentaient 89 % de la population de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la PFS évaluée par une revue indépendante centralisée ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'OS et l'ORR.

Les deux études ont montré une amélioration significative de la PFS chez les patients présentant une mutation de l'EGFR et traités par GIOTRIF comparé à la chimiothérapie. Les résultats d'efficacité sont résumés dans la figure 1 (LUX-Lung 3) et les tableaux 6 et 7 (LUX-Lung 3 et 6). Le tableau 7 montre les résultats pour les sous-groupes de patients porteurs de deux mutations fréquentes de l'EGFR - Del 19 et L858R.

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)

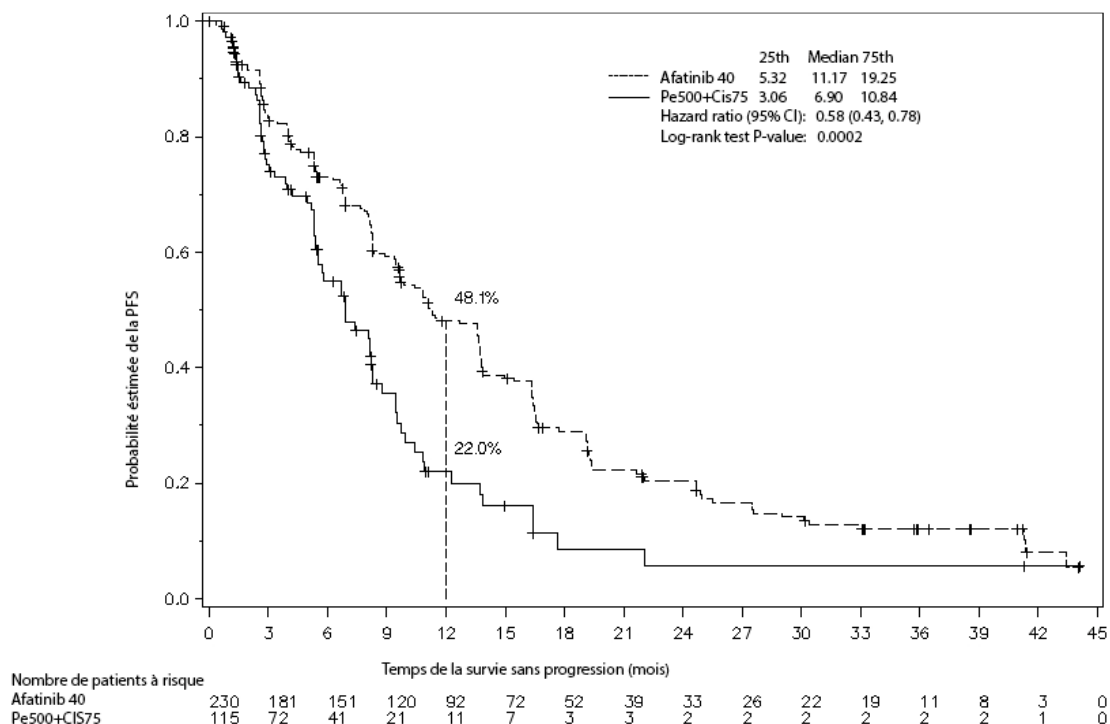


Tableau 6 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine (LUX-Lung 3) et de GIOTRIF vs. gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) (revue indépendante)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pémétréxed/ Cisplatine (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabine/ Cisplatine (N = 122)
Survie sans progression Mois (médiane)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Valeur de p <sup>1</sup>	0,0002		< 0,0001	
Taux de PFS à 1 an	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Taux de réponse objective (CR + PR) <sup>2</sup>	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds Ratio (OR) (IC à 95 %)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Valeur de p <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Valeur de p <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

<sup>1</sup> Valeur de p pour la PFS/l'OS basée sur un test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponse objective basée sur une régression logistique

<sup>2</sup> CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle



Tableau 7 : Résultats d'efficacité en termes de PFS et d'OS de GIOTRIF vs. pémétréxed/cisplatine (LUX-Lung 3) et de GIOTRIF vs. gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) dans les sous-groupes de mutation de l'EGFR prédéfinis Del 19 et L858R (revue indépendante)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
<b>Del 19</b>	<b>GIOTRIF</b> (N = 112)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N = 57)	<b>GIOTRIF</b> (N = 124)	<b>Gemcitabine/ Cisplatine</b> (N = 62)
Survie sans progression Mois (médiane)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Valeur de p <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Valeur de p <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
<b>L858R</b>	<b>GIOTRIF</b> (N = 91)	<b>Pémétréxed/ Cisplatine</b> (N = 47)	<b>GIOTRIF</b> (N = 92)	<b>Gemcitabine/ Cisplatine</b> (N = 46)
Survie sans progression Mois (médiane)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Valeur de p <sup>1</sup>	0,2191		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Valeur de p <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> Valeur de p pour la PFS/l'OS basée sur un test du log-rank stratifié

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (combinaison de Del 19 et L858R) pour GIOTRIF et la chimiothérapie, la PFS médiane était de 13,6 mois vs. 6,9 mois (HR 0,48 ; IC à 95 % 0,35-0,66 ; p < 0,0001 ; N = 307) pour l'étude LUX-Lung 3, et de 11,0 mois vs. 5,6 mois (HR 0,24 ; IC à 95 % 0,17-0,35 ; p < 0,0001 ; N = 324) pour l'étude LUX-Lung 6, respectivement.

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 8). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives, émotionnelles et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs ont été significativement meilleurs avec GIOTRIF.

Tableau 8 : Résultats concernant les symptômes sous GIOTRIF vs. la chimiothérapie dans les études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13)

	<b>LUX-Lung 3</b>		
	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
% de patients avec une amélioration <sup>a</sup>	67 % vs. 60 % ; p = 0,2133	65 % vs. 50 % ; p = 0,0078	60 % vs. 48 % ; p = 0,0427
Temps médian jusqu'à détérioration (mois) <sup>a,b</sup>	27,0 vs. 8,0 HR 0,60 ; p = 0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68 ; p = 0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83 ; p = 0,1882
	<b>LUX-Lung 6</b>		
	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
% de patients avec une amélioration <sup>a</sup>	76 % vs. 55 % ; p = 0,0003	71 % vs. 48 % ; p < 0,0001	65 % vs. 47 % ; p = 0,0017
Temps médian jusqu'à détérioration (mois) <sup>a,b</sup>	31,1 vs. 10,3 HR 0,46 ; p = 0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53 ; p < 0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70 ; p = 0,0220

<sup>a</sup> Valeurs présentées pour GIOTRIF vs. la chimiothérapie, valeur de p basée sur une régression logistique

<sup>b</sup> Valeur de p pour le temps jusqu'à détérioration basée sur un test du log-rank stratifié

#### *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 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.

#### *LUX-Lung 7*

LUX-Lung 7 est une étude de Phase IIb randomisée, en ouvert, internationale, portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de GIOTRIF chez des patients ayant un adénocarcinome du poumon localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV), porteurs de mutations de l'EGFR, en traitement de première ligne. La présence de mutations activatrices de l'EGFR (Del 19 et/ou L858R) a été recherchée chez les patients avec le kit PCR TheraScreen<sup>®</sup> EGFR RGQ, Qiagen Manchester Ltd. Les patients (N = 319) ont été randomisés (1 :1) pour recevoir GIOTRIF<sup>®</sup> 40 mg par voie orale, une fois par jour (N = 160) ou géfitinib 250 mg par voie orale, une fois par jour (N = 159). La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de la mutation de l'EGFR (Del 19 ; L858R) et de la présence de métastases cérébrales (oui ou non).

Parmi les patients randomisés, 62 % étaient des femmes ; l'âge médian était 63 ans ; 16 % des patients avaient des métastases cérébrales ; l'indice de performance ECOG à l'inclusion était 0 (31 %) ou 1 (69 %) ; 57 % des patients étaient asiatiques et 43 % n'étaient pas asiatiques. L'analyse des prélèvements tumoraux, a mis en évidence que 58 % des patients présentaient une mutation de l'EGFR de type délétion sur l'exon 19 et 42% présentaient une substitution dans l'exon 21 L858R.

Les co-critères principaux d'évaluation incluent la PFS revue par un comité indépendant et l'OS. Les critères d'évaluation secondaires incluent l'ORR et le DCR. GIOTRIF améliore de manière significative la PFS et l'ORR chez les patients EGFR mutés comparativement au géfitinib. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de GIOTRIF versus géfitinib (LUX-Lung 7) basés sur la première analyse réalisée en Août 2015.

	<b>GIOTRIF</b> (N = 160)	<b>Géfitinib</b> (N = 159)	<b>Hazard Ratio (HR) / Odds Ratio (OR)</b> <b>(IC à 95 %)</b> <b>p<sup>2</sup></b>
<b>PFS médiane (en mois), Population de l'étude</b>	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
<b>Taux de PFS à 18 mois</b>	27 %	15 %	
<b>Taux de PFS à 24 mois</b>	18 %	8 %	
<b>OS médiane (en mois)<sup>1</sup>, Population de l'étude</b>	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
<b>En vie à 18 mois</b>	71 %	67 %	
<b>En vie à 24 mois</b>	61 %	51 %	
<b>Taux de réponse objective (RC + RP)<sup>3</sup></b>	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

<sup>1</sup>Résultats de l'OS reposant essentiellement sur l'analyse de l'OS effectuée en avril 2016 après 109 évènements (68,1 %) et 117 évènements (73,6 %) dans, respectivement, les bras GIOTRIF et géfitinib.

<sup>2</sup>Valeur de p pour la PFS/OS basée sur le test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponse objective calculée sur une régression logistique stratifiée.

<sup>3</sup>RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Le Hazard ratio de la PFS pour les patients porteurs des mutations del 19 et des mutations L858R était de 0,76 (IC à 95 % [0,55 à 1,06] ; p = 0,1071), et de 0,71 (IC à 95 % [0,47 à 1,06] ; p = 0,0856) pour, respectivement, les bras afatinib et géfitinib.

*Analyse de l'efficacité de GIOTRIF chez des patients naïfs de TKI anti-EGFR présentant des tumeurs avec mutations rares de l'EGFR (LUX-Lung 2, -3 et -6)*

A partir de trois études cliniques portant sur GIOTRIF, et pour lesquelles un génotypage tumoral prospectif était effectué (études de Phase 3 LUX-Lung 3 et -6, et étude de Phase 2 simple bras LUX-Lung 2), une analyse a été conduite sur les données de 75 patients naïfs de TKI présentant des adénocarcinomes bronchiques avancés (Stade IIIb-IV) avec des mutations rares de l'EGFR, définies comme étant toutes mutations autre que les mutations Del 19 et L858R. Les patients ont été traités par GIOTRIF 40 mg (dans les trois études) ou 50 mg (LUX-Lung 2) par voie orale une fois par jour.

Chez les patients présentant des tumeurs avec des mutations de type substitution G719X (N=18), L861Q (N=16) ou S7681 (N=8), l'ORR confirmé était respectivement de 72,2 %, 56,3 %, 75,0 %, et la durée médiane de réponse était respectivement de 13,2 mois, 12,9 mois et 26,3 mois.

Chez les patients présentant des tumeurs avec des insertions dans l'exon 20 (N=23), l'ORR confirmé était de 8,7 % et la durée médiane de la réponse était de 7,1 mois. Chez les patients présentant des tumeurs avec des mutations T790M de novo (N=14), l'ORR confirmé était de 14,3 % et la durée médiane de réponse était de 8,3 mois.

GIOTRIF chez les patients atteints de CBNPC de type épidermoïde.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de GIOTRIF en traitement de deuxième ligne chez des patients atteints de CBNPC de type épidermoïde de stade avancé ont été étudiées dans l'essai LUX-Lung 8, un essai international, randomisé, en ouvert, de phase III. Les patients qui avaient reçu au moins quatre cycles de traitement à base de platine en première ligne de traitement ont été ensuite randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir quotidiennement GIOTRIF 40 mg ou erlotinib 150 mg jusqu'à

progression de la maladie. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine ethnique (Asiatiques de l'Est vs non-Asiatiques de l'Est). Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (PFS) ; la survie globale (OS) était le principal critère d'évaluation secondaire. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : ORR, taux de contrôle de la maladie, modification de taille tumorale et qualité de vie (HRQOL).

La majorité des 795 patients randomisés était des hommes (84 %), blancs (73 %), fumeurs actuels ou anciens fumeurs (95 %) ayant un indice de performance ECOG initial de 1 (67 %) et de 0 (33 %). GIOTRIF administré en traitement de deuxième ligne a significativement amélioré la PFS et l'OS des patients atteints de CBNPC de type épidermoïde par rapport à erlotinib. Les résultats d'efficacité au moment de l'analyse principale de l'OS incluant tous les patients randomisés sont résumés dans la Figure 2 et le Tableau 10.

Tableau 10 : Résultats de l'efficacité de GIOTRIF comparé à erlotinib dans l'essai LUX-Lung 8, basés sur l'analyse principale de l'OS incluant tous les patients randomisés.

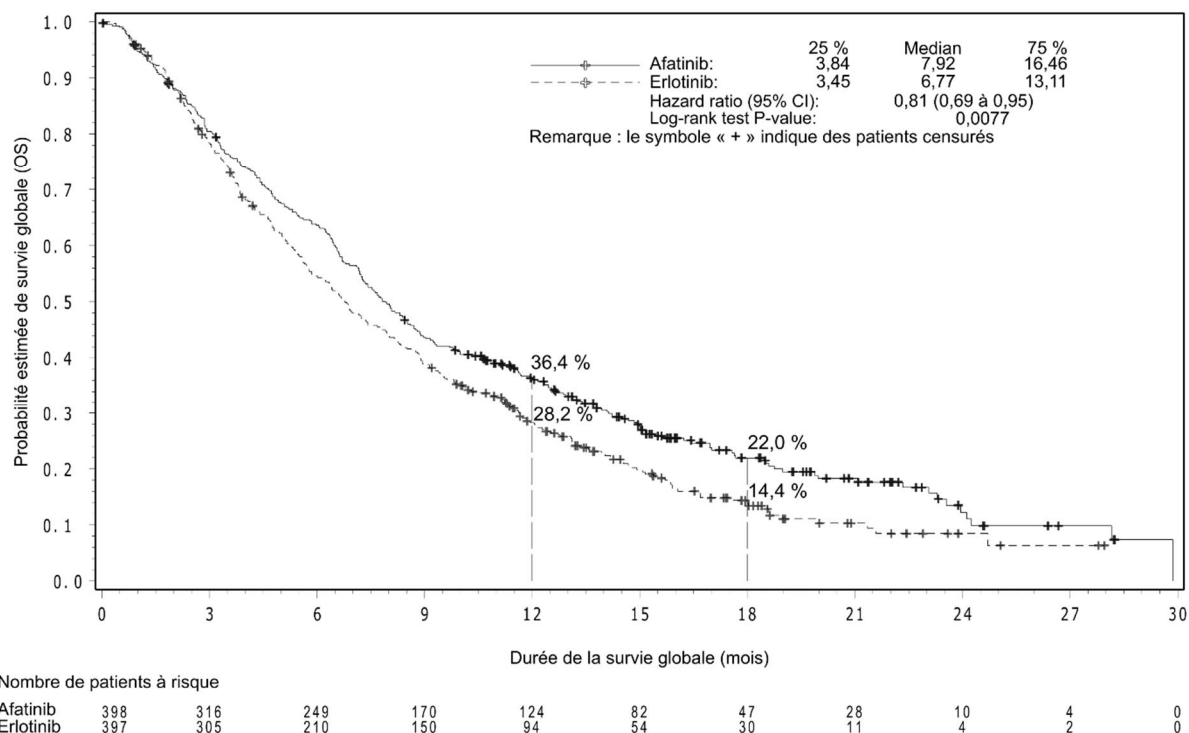
	<b>GIOTRIF</b> (N = 398)	<b>Erlotinib</b> (N = 397)	<b>Hazard Ratio Odds ratio (IC à 95 %)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>
<b>Survie sans progression (PFS) Mois (médiane)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69 à 0,96)	0,0103
<b>Survie globale (OS) Mois (médiane)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69 à 0,95)	0,0077
<b>En vie à 12 mois</b>	36,4 %	28,2 %		
<b>En vie à 18 mois</b>	22,0 %	14,4 %		
<b>Taux de réponse objective (RC + RP)<sup>1</sup></b>	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98 à 4,32)	0,0551
<b>Médiane de durée de réponse Mois (médiane)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup>RC = réponse complète ; RP = réponse partielle

<sup>2</sup>valeur de p pour la PFS/OS basée sur le test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponses objectives basée sur la régression logistique

Le hazard ratio de la survie globale chez les patients âgés de moins de 65 ans était de 0,68 (IC à 95 % : 0,55 à 0,85) et, chez les patients âgés de 65 ans et plus, il était de 0,95 (IC à 95 % : 0,76 à 1,19).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour l'OS en fonction du groupe de traitement dans l'étude LUX Lung 8



Le bénéfice en termes de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et d'un délai dans la détérioration de l'état des patients (voir Tableau 11).

Tableau 11 : Évolution des symptômes pour GIOTRIF comparé à l'erlotinib dans l'essai LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Toux</b>	<b>Dyspnée</b>	<b>Douleur</b>
<b>% de patients améliorés<sup>a, c</sup></b>	43 % vs. 35 % ; $p = 0,0294$	51% vs. 44% ; $p = 0,0605$	40% vs. 39% ; $p = 0,7752$
<b>Délai écoulé jusqu'à la détérioration (mois)<sup>b, c</sup></b>	4,5 vs. 3,7 HR 0,89 ; $p = 0.2562$	2,6 vs. 1,9 HR 0,79 ; $p = 0,0078$	2,5 vs. 2,4 HR 0,99 ; $p = 0,8690$

<sup>a</sup> valeurs présentées pour GIOTRIF versus erlotinib, la valeur de  $p$  est basée sur une régression logistique.

<sup>b</sup> valeur de  $p$  pour le délai jusqu'à détérioration de l'état du patient basé sur un test du log-rank stratifié.

<sup>c</sup> Les valeurs de  $p$  n'ont pas été ajustées pour la multiplicité.

L'efficacité chez les tumeurs ne surexprimant pas l'EGFR n'a pas été établie.

#### 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). Cependant, un développement pédiatrique a été menée chez des patients pédiatriques atteints d'autres affections.

Une étude de phase I/II d'augmentation de dose, multicentrique, en ouvert a évalué la sécurité et l'efficacité de GIOTRIF chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints de tumeurs neuroectodermiques récidivantes/réfractaires, de rhabdomyosarcome et/ou d'autres tumeurs solides associées à une dérégulation connue de la voie ErbB, quelle que soit l'histologie de la tumeur. Au total, 17 patients ont été traités dans la partie de détermination de dose de l'étude. Dans la partie d'extension de l'étude, au cours de laquelle la dose maximale tolérée a été utilisée, 39 patients sélectionnés car ils présentaient des biomarqueurs de dérégulation de la voie ErbB ont reçu GIOTRIF à la dose de 18 mg/m<sup>2</sup>/jour. Dans cette partie d'extension, aucune réponse objective n'a été observée chez 38 patients, dont 6 patients atteints de gliome de haut grade réfractaire, 4 patients atteints de gliome infiltrant du tronc cérébral, 8 patients atteints d'épendymome et 20 patients présentant des tumeurs d'autres histologies. Un patient atteint d'une tumeur neurogliale cérébrale avec fusion des gènes CLIP2-EGFR a présenté une réponse partielle confirmée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Le profil d'effets indésirables de GIOTRIF chez les patients pédiatriques était cohérent avec le profil de tolérance observé chez l'adulte.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale de GIOTRIF, les C<sub>max</sub> d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-∞</sub> 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<sub>max</sub>) et 39 % (ASC<sub>0-∞</sub>) 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<sub>τ,ss</sub> 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. L'afatinib est éliminé avec une demi-vie effective d'environ 37 heures. Par conséquent, 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<sub>0-∞</sub>) et 2,11 (C<sub>max</sub>). La demi-vie terminale a été estimée à 344 h chez les patients traités pendant plus de 6 mois par l'afatinib.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib est excrété par voie rénale. L'exposition à l'afatinib chez des patients insuffisants rénaux a été comparée à l'exposition chez des volontaires sains après administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (n=8 ; DFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease], l'exposition était de 101 % (C<sub>max</sub>) et de 122 % (ASC<sub>0-tz</sub>) comparativement à leurs témoins sains. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (n=8 ; DFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la formule MDRD), l'exposition était de 122 % (C<sub>max</sub>) et de 150 % (ASC<sub>0-tz</sub>) comparativement à leurs témoins sains. Sur la base de cet essai et de l'analyse pharmacocinétique de

population des données issues des essais cliniques menés sur différents types de tumeur, il a été conclu qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mais les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère devaient être surveillés (voir « Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières » ci-dessous ainsi que la rubrique 4.2). GIOTRIF n'a pas été étudié chez les patients dont le DFGe est < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou qui sont sous dialyse.

#### 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<sub>τ,ss</sub>) 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<sub>τ,ss</sub>, 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<sub>τ,ss</sub>) 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.

#### Population pédiatrique

Après l'administration de 18 mg/m<sup>2</sup> d'afatinib, l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C<sub>max</sub>) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans était comparable à celle observée chez les adultes recevant 40-50 mg d'afatinib (voir également la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### 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 OATP1B1, 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

##### GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés

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

##### GIOTRIF 30, 40 et 50 mg, comprimés pelliculés

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Dioxyde de titane (E171)
- Talc (E553b)
- Polysorbate 80 (E433)
- Laque 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

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

### GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

### GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

### GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

### GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés

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**

Date de première autorisation : 25 septembre 2013

Date du dernier renouvellement : 16 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À 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 (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
FRANCE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

**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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(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  
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**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

GIOTRIF 20 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES 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. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(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  
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**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

GIOTRIF 30 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES 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. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**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 SUBSTANCE (S) ACTIVE (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  
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**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 40 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 40 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

GIOTRIF 40 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES 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. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(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  
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**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GIOTRIF 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SUREMBALLAGE ALUMINIUM pour 50 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

GIOTRIF 50 mg comprimés pelliculés  
afatinib

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES 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. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant utilisation.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### GIOTRIF 20 mg comprimés pelliculés afatinib

**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 quels 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 quels 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.
- de type épidermoïde 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.
- 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 de fortes douleurs à l'estomac ou aux intestins, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une raideur abdominale ou des ballonnements, car ces symptômes pourraient être ceux d'une déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (« perforation gastro-intestinale »). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu dans le passé des ulcères gastro-intestinaux ou une diverticulite, ou si vous prenez actuellement des anti-inflammatoires (« AINS », utilisés pour soulager les douleurs et les gonflements) ou des corticoïdes (utilisés en cas d'inflammation et d'allergies), car cela pourrait augmenter ce risque.
- 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 la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de GIOTRIF n'est pas recommandée 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'allaites 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. 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/sécheresse de l'œil 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
- Nausées
- Vomissements
- Démangeaisons
- Sécheresse cutanée

**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
- Anomalies des ongles

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (perforation gastro-intestinale)

**Effets indésirables rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Formation de vésicules ou décollement sévère de la peau (suggérant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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).

### **Comment se présente 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 dans un sachet en aluminium, avec un sachet dessicant qui ne doit pas être avalé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
France

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  
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tél: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tél: +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.  
Tél: +385 1 2444 600

**Irlande**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tél: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tél: +36 1 299 8900

**Malte**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tél: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tél: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tél: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tél: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tél: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tél: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tél: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tél: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**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

**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 quels 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 quels 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.
- de type épidermoïde 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.
- 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 de fortes douleurs à l'estomac ou aux intestins, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une raideur abdominale ou des ballonnements, car ces symptômes pourraient être ceux d'une déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (« perforation gastro-intestinale »). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu dans le passé des ulcères gastro-intestinaux ou une diverticulite, ou si vous prenez actuellement des anti-inflammatoires (« AINS », utilisés pour soulager les douleurs et les gonflements) ou des corticoïdes (utilisés en cas d'inflammation et d'allergies), car cela pourrait augmenter ce risque.
- 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 la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de GIOTRIF n'est pas recommandée 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'allaites 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. 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/sécheresse de l'œil 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
- Nausées
- Vomissements
- Démangeaisons
- Sécheresse cutanée

**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
- Anomalies des ongles

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100):

- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (perforation gastro-intestinale)

**Effets indésirables rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Formation de vésicules ou décollement sévère de la peau (suggérant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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), laque d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Comment se présente 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 dans un sachet en aluminium, avec un sachet dessicant qui ne doit pas être avalé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
France

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.  
Tél: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tél: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tél: +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.  
Tél: +385 1 2444 600

**Irlande**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tél: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tél: +36 1 299 8900

**Malte**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tél: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tél: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tél: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tél: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tél: +421 2 5810 1211



**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tél: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tél: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tél: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**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

**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 quels 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 quels 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.
- de type épidermoïde 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.
- 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 de fortes douleurs à l'estomac ou aux intestins, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une raideur abdominale ou des ballonnements, car ces symptômes pourraient être ceux d'une déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (« perforation gastro-intestinale »). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu dans le passé des ulcères gastro-intestinaux ou une diverticulite, ou si vous prenez actuellement des anti-inflammatoires (« AINS », utilisés pour soulager les douleurs et les gonflements) ou des corticoïdes (utilisés en cas d'inflammation et d'allergies), car cela pourrait augmenter ce risque.
- 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 la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de GIOTRIF n'est pas recommandée 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'allaites 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. 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/sécheresse de l'œil 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
- Nausées
- Vomissements
- Démangeaisons
- Sécheresse cutanée

**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
- Anomalies des ongles

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100):

- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (perforation gastro-intestinale)

**Effets indésirables rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Formation de vésicules ou décollement sévère de la peau (suggérant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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), laque d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Comment se présente 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 dans un sachet en aluminium, avec un sachet dessicant qui ne doit pas être avalé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
France



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.  
Tél: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tél: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tél: +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.  
Tél: +385 1 2444 600

**Irlande**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tél: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tél: +36 1 299 8900

**Malte**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tél: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tél: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tél: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tél: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tél: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tél: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tél: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tél: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**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

**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 quels 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 quels 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.
- de type épidermoïde 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.
- 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 de fortes douleurs à l'estomac ou aux intestins, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une raideur abdominale ou des ballonnements, car ces symptômes pourraient être ceux d'une déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (« perforation gastro-intestinale »). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu dans le passé des ulcères gastro-intestinaux ou une diverticulite, ou si vous prenez actuellement des anti-inflammatoires (« AINS », utilisés pour soulager les douleurs et les gonflements) ou des corticoïdes (utilisés en cas d'inflammation et d'allergies), car cela pourrait augmenter ce risque.
- 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 la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de GIOTRIF n'est pas recommandée 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'allaites 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. 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/sécheresse de l'œil 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
- Nausées
- Vomissements
- Démangeaisons
- Sécheresse cutanée

**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
- Anomalies des ongles

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100):

- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou des intestins (perforation gastro-intestinale)

**Effets indésirables rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Formation de vésicules ou décollement sévère de la peau (suggérant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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), laque d'aluminium d'indigotine (E132).

### **Comment se présente 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 dans un sachet en aluminium, avec un sachet dessicant qui ne doit pas être avalé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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



**Fabricant**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
France

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.  
Tél: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tél: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tél: +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

**Irlande**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tél: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tél: +36 1 299 8900

**Malte**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tél: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tél: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tél: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tél: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tél: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tél: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tél: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tél: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

**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>.