

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGIOTRIF®

Comprimés d'afatinib

20, 30 et 40 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate d'afatinib)

Inhibiteur de tyrosine-kinase

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4
www.boehringer-ingelheim.ca

Date de révision :
6 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 225731
Giotrif® est une marque déposée utilisée sous licence de Boehringer Ingelheim International GmbH
BICL 0281-09

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	24
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
STABILITÉ ET CONSERVATION	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	41
REFERENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	46

PrGIOTRIF®
Comprimés pelliculés d'afatinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés pelliculés de 20, 30 et 40 mg d'afatinib (sous forme de dimaléate d'afatinib)	silice colloïdale anhydre, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GIOTRIF (afatinib) est indiqué comme monothérapie chez les patients présentant un adénocarcinome du poumon métastatique (y compris un épanchement pleural diagnostiqué à la cytologie) porteurs de mutation(s) activatrice(s) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la tyrosine-kinase de l'EGFR.

- Un test validé est nécessaire pour établir le statut mutationnel de l'EGFR.
- L'efficacité clinique a été fondée sur la survie sans progression et le taux de réponse objective. Il n'y avait aucune différence en termes de survie globale (SG) entre les deux groupes; toutefois, l'analyse du sous-groupe de la SG a démontré un bienfait en termes de SG chez les patients dont la tumeur est porteuse d'une délétion de l'exon 19 (Del19), mais aucun bienfait n'a été observé au niveau de la SG chez les patients présentant la mutation ponctuelle L858R.
- L'innocuité et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été établies chez les patients dont la tumeur est porteuse de mutations de l'EGFR autres que Del19 et la mutation ponctuelle de l'exon 21 L858R (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

GIOTRIF (afatinib) est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique d'histologie épidermoïde ayant évolué après une chimiothérapie à base de platine (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Une surveillance étroite et une prise en charge proactive de la diarrhée sont essentielles à la réussite du traitement par GIOTRIF (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées (≥65 ans) : Dans les essais cliniques, plus de manifestations indésirables de grade 3 ou plus selon les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ont été signalées par les patients de 65 ans ou plus que par ceux de moins de 65 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées chez les enfants. Le traitement des enfants et des adolescents par GIOTRIF n'est pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

GIOTRIF est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'afatinib ou à l'un des ingrédients du produit. (Voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) pour connaître la liste complète des ingrédients.)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- GIOTRIF devrait être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé compétent expérimenté dans le traitement et la prise en charge des patients atteints de cancer.
- Le statut mutationnel positif de l'EGFR doit être confirmé avant le début de la monothérapie par GIOTRIF chez les patients présentant un adénocarcinome du poumon (voir [Généralités](#) ci-dessous).

Les manifestations indésirables suivantes sont d'importance clinique et/ou peuvent mettre la vie en danger :

- Diarrhée, qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et un déséquilibre électrolytique grave (voir la section [Troubles gastro-intestinaux](#) ci-dessous, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Perforation gastro-intestinale, y compris des cas mortels (voir la section [Troubles gastro-intestinaux](#) ci-dessous)
- Graves toxicités cutanées (voir la section [Troubles cutanés](#) ci-dessous).
- Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou événements à type de MPI, y compris des cas mortels (voir la section [Troubles respiratoires](#) ci-dessous).
- Hépatotoxicité, y compris des cas peu fréquents d'insuffisance hépatique parfois mortels (voir la section [Hépatotoxicité](#) ci-dessous).

Généralités

Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être confirmé avant le début du traitement par GIOTRIF. Pour l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR, une méthode robuste et bien validée est nécessaire afin d'éviter les déterminations faussement négatives ou faussement positives.

Les données cliniques à l'appui de l'efficacité de GIOTRIF chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) de l'EGFR porteurs de mutations peu fréquentes de l'EGFR, y compris de la mutation T790M, sont limitées. Bien que des réponses individuelles aient été observées chez certains patients ayant des mutations peu fréquentes, les preuves de l'activité chez les patients dont la tumeur est porteuse de mutations T790M *de novo* semblent être plus limitées dans l'étude pivot LUX-Lung 3 (voir [Essais cliniques](#)).

GIOTRIF contient du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares comme une intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Des manifestations indésirables oculaires, y compris une vision trouble et la kératite, ont été signalées chez des patients traités par GIOTRIF et pourraient influencer la capacité des patients de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été réalisée avec GIOTRIF. GIOTRIF n'a présenté aucun pouvoir mutagène ou génotoxique significatif *in vitro* ou *in vivo* dans des conditions biologiques (voir [TOXICOLOGIE](#), [Génotoxicité](#)).

Système cardiovasculaire

Fonction ventriculaire gauche

L'afatinib inhibe HER2 et un dysfonctionnement ventriculaire gauche a été associé à l'inhibition de HER2. Dans l'essai pivot, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été mesurée au départ et durant l'étude chez tous les patients du groupe recevant GIOTRIF; toutefois, la surveillance régulière de la FEVG n'était pas obligatoire pour les patients du groupe recevant la chimiothérapie. Au total, 52 patients (25 %) du groupe recevant GIOTRIF ont connu une baisse de 10 – 20 % de la FEVG par rapport au départ; chez 12 patients (5,9 %), la baisse de la FEVG était supérieure à 20 % et chez 3 d'entre eux, la FEVG avait chuté sous la limite inférieure de la normale de l'établissement où se déroulait l'étude.

GIOTRIF n'a pas été étudié chez des patients ayant une FEVG anormale ou des antécédents cardiaques importants. Chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaque et ceux qui souffrent de maladies pouvant influencer la fonction ventriculaire gauche, il faut envisager une surveillance cardiaque, y compris une évaluation de la FEVG au départ et durant le traitement par GIOTRIF.

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

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée grave, ont été signalés durant le traitement par GIOTRIF (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). La diarrhée a entraîné une déshydratation, une hypokaliémie significative du point de vue clinique et/ou une atteinte rénale et, dans de rares cas, une issue fatale (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Dans les essais pivots, entre 74,7 % et 96,1 % des patients du groupe recevant GIOTRIF ont souffert de diarrhée pendant l'étude et, dans 9,9 % à 14,8 % des cas, de diarrhée de grade 3 selon les CTCAE. La diarrhée est généralement survenue durant les 2 premières semaines du traitement. Les cas de diarrhée de grade 3 se sont produits surtout durant les 6 premières semaines de traitement. Une diarrhée grave s'est produite chez 4,6 % à 6,6 % des patients. La diarrhée a mené à une réduction de la dose et à l'abandon définitif du traitement par GIOTRIF chez 14,8 % à 19,7 % et 1,3 % à 4,1 % des patients, respectivement. La majorité des patients souffrant de diarrhée (52,0 % à 92,7 %) ont été traités par des antipéristaltiques. Une surveillance étroite et une prise en charge proactive de la diarrhée sont essentielles à la réussite du traitement par GIOTRIF. Une intervention rapide et appropriée peut prévenir l'apparition d'une diarrhée plus grave. Dans le protocole de l'essai LUX-Lung 3, il était recommandé que du lopéramide soit mis à la disposition du patient au début du traitement par GIOTRIF et à sa portée en permanence. Les recommandations au sujet de la prise en charge de la diarrhée étaient les suivantes :

- En cas de diarrhée (grade 1 des CTCAE), 2 comprimés de 2 mg de lopéramide doivent être pris immédiatement, suivis de 1 comprimé de 2 mg de lopéramide lors de chaque selle molle, jusqu'à un maximum quotidien de 10 comprimés, c.-à-d., 20 mg de lopéramide.
- Les patients doivent être avisés d'éviter les produits contenant du lactose ou tout aliment qui aggrave la diarrhée.
- L'hydratation orale est essentielle quelle que soit la gravité; dans les cas de diarrhée de grade 2 et de grade 3 selon les CTCAE, il faut assurer une réhydratation appropriée (1,5 L/m²/jour plus l'équivalent de la perte liquidienne réelle) et le remplacement des électrolytes.
- En présence d'une diarrhée de grade 3 ou d'une diarrhée de grade 2 selon les CTCAE qui dure 48 heures ou plus malgré un traitement antidiarrhéique adéquat, l'administration de GIOTRIF doit être suspendue jusqu'au retour à un grade de 1 ou moins selon les CTCAE. Après le rétablissement, le traitement par GIOTRIF peut reprendre à une dose réduite conformément au schéma de réduction de la dose.

- Si la diarrhée ne revient pas à un grade de 1 ou moins selon les CTCAE dans les 14 jours malgré les meilleurs soins de soutien et l'interruption du traitement par GIOTRIF, le patient ne doit plus recevoir GIOTRIF.

Une étroite surveillance et une prise en charge proactive de la diarrhée, y compris une hydratation adéquate et l'administration d'antidiarrhéiques (p. ex., loperamide), sont essentielles à la réussite du traitement par GIOTRIF. Les patients devraient pouvoir avoir accès facilement aux antidiarrhéiques afin que le traitement puisse être entrepris aux premiers signes de diarrhée et, au besoin, la dose devrait être augmentée jusqu'à la plus forte dose approuvée recommandée. L'administration des antidiarrhéiques devrait se poursuivre jusqu'à ce que la production de selles molles cesse pendant 12 heures. Les patients souffrant de diarrhée grave auront besoin d'une pause dans l'administration de GIOTRIF et d'une réduction de la dose ou d'un arrêt du traitement par GIOTRIF (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut également recommander aux patients de boire une quantité adéquate de liquides pour remplacer les pertes dues à la diarrhée. Les patients qui souffrent de déshydratation peuvent devoir être hospitalisés et recevoir des électrolytes et des liquides par voie intraveineuse.

Avant d'entreprendre le traitement par GIOTRIF, les prescripteurs devraient s'assurer que les patients sont bien informés du risque de diarrhée et en mesure de prendre en charge cet effet secondaire de manière proactive. Les patients doivent avoir les coordonnées d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer et demander des conseils pour la prise en charge de la diarrhée.

Les patients qui présentaient des troubles gastro-intestinaux importants ou survenus récemment et dont la diarrhée était un symptôme majeur, par exemple maladie de Crohn, malabsorption ou grave diarrhée de toute cause ont été exclus de l'essai clinique. GIOTRIF n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale, y compris des cas mortels, ont été signalés durant le traitement par GIOTRIF chez 0,2 % des patients ayant participé aux essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés. Dans la majorité des cas, la perforation gastro-intestinale était associée à d'autres facteurs de risque connus, y compris la prise de médicaments concomitants tels que corticostéroïdes, AINS ou agents anti-angiogéniques, des antécédents sous-jacents d'ulcères gastro-intestinaux, une diverticulose sous-jacente, l'âge ou la présence de métastases intestinales aux sites de perforation. Cependant, dans les cas signalés, les patients ne présentaient pas tous des facteurs de risque prédisposants. La perforation gastro-intestinale a été mortelle dans le tiers de tous les cas signalés (dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament). Le traitement par GIOTRIF doit donc être interrompu définitivement chez les patients qui présentent une perforation gastro-intestinale.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Hépatotoxicité

Des cas d'insuffisance hépatique, y compris des cas mortels, ont été signalés durant le traitement par GIOTRIF chez moins de 1 % des patients. Chez les patients recevant GIOTRIF à 40 mg, les fréquences des hausses de grade 2 de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale variaient de 1,7 % à 7,2 %, de 1,7 % à 4,6 %, de 3,2 % à 6,4 % et de 0 % à 1,4 % respectivement. Les valeurs correspondantes pour les cas de grade 3 et plus étaient respectivement de 0,9 % à 2,8 %, de 1,1 % à 2,0 %, de 1,9 % à 4,0 % et de 0 % à 2,2 %.

L'évaluation périodique de la fonction hépatique devrait être effectuée chez tous les patients. Une interruption de l'administration de GIOTRIF peut être nécessaire chez les patients qui présentent une détérioration de la fonction hépatique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une grave atteinte hépatique durant le traitement par GIOTRIF, ce dernier devrait être arrêté.

Troubles immunitaires

Risque de manifestations indésirables allergiques d'origine immunitaire

L'afatinib se fixe aux protéines plasmatiques et à l'hémoglobine par une liaison covalente (voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)). La présence de protéines modifiées de manière covalente dans le sang peut constituer un risque possible de manifestation indésirable allergique d'origine immunitaire.

Troubles oculaires

Kératite

Les patients présentant des symptômes tels que l'apparition ou l'aggravation d'une inflammation oculaire aiguë, le larmoiement, la sensibilité à la lumière, la vision trouble, la douleur oculaire et/ou la rougeur oculaire devraient être dirigés promptement vers un ophtalmologiste. Dans les essais pivots, le taux global de kératite variait de 0,3 % à 2,2 %. Une kératite de grade 3 a été signalée chez 1 patient (0,4 %). Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par GIOTRIF devrait être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement devraient être soigneusement examinés. GIOTRIF devrait être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire grave. Le port de lentilles cornéennes est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)).

Troubles respiratoires

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou des événements à type de MPI (tels que l'infiltration pulmonaire, la pneumonite, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et l'alvéolite allergique), y compris des cas mortels, ont été signalés chez les patients recevant GIOTRIF pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Des événements à type de

MPI associés au médicament ont été signalés chez 0,7 % des patients traités par GIOTRIF dans le cadre de tous les essais cliniques (y compris chez 0,5 % des patients présentant des réactions indésirables à type de MPI de grade ≥ 3 selon les CTCAE. Dans le cadre des essais LUX-Lung 3 et 8, la fréquence des événements à type de MPI liés au traitement était de 1,3 %. Les événements à type de MPI ont été mortels chez 0,4 % à 0,8 % des patients, respectivement (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)).

Dans tous les cas d'apparition soudaine et/ou d'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre), une évaluation rigoureuse des patients en cause devrait être effectuée pour exclure la MPI. L'administration de GIOTRIF devrait être interrompue pendant l'examen de ces symptômes. Si une MPI est diagnostiquée, il faut mettre fin définitivement à l'administration de GIOTRIF et entreprendre le traitement approprié au besoin.

Les patients ayant des antécédents de MPI ont été exclus des essais cliniques. GIOTRIF n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Troubles cutanés

Manifestations indésirables cutanées

Des réactions cutanées de grade 3 caractérisées par des lésions bulleuses, vésiculeuses et exfoliatives se sont produites chez 6 (0,15 %) des 3865 patients qui ont reçu GIOTRIF au cours des essais cliniques. Dans les essais LUX-Lung 3 et 8, la fréquence globale des réactions cutanées consistant en éruptions, en érythèmes et en éruptions acnéiformes variait de 70 % à 90 %, et la fréquence des réactions cutanées de grade 3, de 6,6 % à 16,2 %. Un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) a été observé chez 1,5 % à 6,6 % des patients. Un syndrome d'EPP de grade 3 selon les CTCAE a été signalé chez 0 % à 1,3 % des patients.

En général, l'éruption se manifeste sous la forme d'une éruption érythémateuse et acnéiforme légère ou modérée, qui peut apparaître ou s'aggraver dans les zones exposées au soleil. Des atteintes cutanées bulleuses, vésiculeuses et exfoliatives ont été signalées, entre autres de rares cas évoquant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Les études *in vitro* ont montré que GIOTRIF était doté d'un potentiel phototoxique et, chez le rat, l'afatinib s'est accumulé dans la rétine et dans la peau (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Les patients doivent être avisés d'éviter de s'exposer au soleil ou de se munir d'une protection suffisante contre le soleil. Un traitement précoce des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par GIOTRIF. Les patients qui présentent des réactions cutanées prolongées ou graves ont besoin d'une pause dans l'administration du médicament, d'une réduction de la dose, d'un arrêt du traitement (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), d'une intervention thérapeutique additionnelle et d'être dirigés vers un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de ces effets dermatologiques. Le traitement par GIOTRIF devrait être interrompu si le patient présente une atteinte bulleuse, vésiculeuse ou exfoliative grave.

Périonyxis

Au cours des études pivots, un périonyxis a été signalé chez 11,0 % à 56,8 % des patients. Un périonyxis de grade 3 a été signalé chez 0,5 % à 11,4 % des patients. Le périonyxis a entraîné une réduction de la dose chez 0,8 % à 13,1 % des patients et l'abandon du traitement chez 0,3 % à 0,9 % des patients.

La fréquence et la gravité du périonyxis peuvent être réduites par des mesures préventives et une hygiène de la peau. Les patients doivent être avisés d'éviter les traumatismes aux ongles ou aux extrémités des doigts ainsi que les produits chimiques pouvant être nocifs, tels que les savons, les détergents et les produits pour les ongles. Les patients doivent être avisés de garder les mains propres et sèches. Si un léger périonyxis apparaît, des antibiotiques/antiseptiques et/ou des stéroïdes topiques pourraient être bénéfiques. Dans les cas modérés à graves, des antibiotiques et/ou des stéroïdes topiques ou à action générale ainsi que l'application périodique de nitrate d'argent pourraient être bénéfiques.

Interactions médicamenteuses

Interactions avec la glycoprotéine P (Pgp)

Si de puissants inhibiteurs de la Pgp sont administrés avant GIOTRIF, ils pourraient entraîner une augmentation de l'exposition à l'afatinib et doivent par conséquent être utilisés avec prudence. S'il est nécessaire de prendre des inhibiteurs de la Pgp, ces derniers devraient être administrés en même temps que GIOTRIF ou après. Le traitement concomitant par de puissants inducteurs de la Pgp peut entraîner une baisse de l'exposition à l'afatinib (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

Populations particulières

Femmes enceintes : De par son mode d'action, l'afatinib pourrait nuire au fœtus (voir [TOXICOLOGIE](#)).

L'administration de l'afatinib à des lapines gravides à des doses de 5 mg/kg/jour ou plus entraînant des expositions d'au moins 0,2 fois celle prévue chez l'humain selon l'ASC a été associée à des pertes post-implantatoires accrues et, chez les animaux présentant des signes de toxicité maternelle, l'avortement aux stades tardifs de la gestation. Une baisse du poids fœtal ainsi que des variations viscérales et dermiques ont été observées.

Aucune étude n'a été menée auprès de femmes enceintes traitées par GIOTRIF. GIOTRIF ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. On doit recommander aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par GIOTRIF. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées durant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Si la patiente devient enceinte durant le traitement par GIOTRIF, elle doit être informée du risque pour le fœtus.

Fertilité : Aucune étude n'a été réalisée sur la fertilité humaine avec GIOTRIF. Les études toxicologiques non cliniques ont révélé des effets sur les organes de la reproduction. Dans une étude portant spécifiquement sur la fertilité chez le rat, on a observé une augmentation de la fréquence des faibles numérations ou de l'absence de spermatozoïdes à 6 mg/kg ou plus, bien que la fertilité globale n'ait pas été affectée. Chez les femelles, une légère baisse du nombre de corps jaunes a été observée à la dose maximale de 8 mg/kg.

Allaitement : Les données non cliniques chez des rates en lactation montrent que l'afatinib est excrété dans le lait des mères. Les concentrations moyennes dans le lait 1 heure et 6 heures après l'administration étaient environ 80 et 150 fois plus élevées que les concentrations respectives dans le plasma (Voir [TOXICOLOGIE](#)). Ces observations indiquent qu'il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait chez l'humain. Lorsqu'elles prennent GIOTRIF, les mères doivent être avisées de ne pas allaiter pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GIOTRIF n'ont pas été étudiées chez les enfants. Le traitement des enfants et des adolescents par GIOTRIF n'est pas recommandé.

Personnes âgées (≥65 ans) : Les patients âgés pourraient être plus susceptibles de souffrir d'un grade plus élevé de certaines manifestations indésirables associées à l'inhibition de l'EGFR, en particulier la diarrhée. Chez les patients traités par GIOTRIF à 40 mg (n=497) en monothérapie, des manifestations indésirables de grade 3 et 4 selon les CTCAE ont été signalées chez 38,8 % des patients de moins de 65 ans et chez 53,9 % de ceux de 65 ans et plus. Une diarrhée de grade 3 a été signalée chez 8,2 % des patients de moins de 65 ans et par 14,4 % de ceux de 65 ans et plus. Les patients âgés doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en cas d'effets toxiques du médicament.

Sexe féminin, faible poids corporel et atteinte rénale sous-jacente : Une plus forte exposition à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, chez les patients ayant un poids corporel plus faible et chez ceux qui présentaient une atteinte rénale sous-jacente. Il pourrait s'ensuivre un risque plus élevé de manifestations indésirables dues à l'effet du médicament sur l'EGFR, telles que la diarrhée, les éruptions cutanées et la stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

Atteinte rénale : Il a été démontré que l'exposition à l'afatinib est accrue chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'instauration chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une atteinte rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe*] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), il faut administrer GIOTRIF à la dose d'instauration de 30 mg une fois par jour. Le traitement par GIOTRIF chez les patients présentant un DFGe inférieur à 15 mL/min ou sous dialyse n'a pas fait l'objet d'étude et n'est pas recommandé.

*Utiliser la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] pour estimer le DFGe.

Atteinte hépatique : Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une atteinte hépatique grave (classe C de Child Pugh). Le traitement par GIOTRIF n'est pas recommandé chez ces patients.

Surveillance et tests de laboratoire

Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR : Le statut mutationnel positif de l'EGFR doit être confirmé avant le début du traitement par GIOTRIF chez les patients présentant un adénocarcinome du poumon. Une méthode robuste et bien validée est nécessaire pour l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR afin d'éviter les déterminations faussement négatives ou faussement positives.

Biochimie clinique : Des tests de la fonction hépatique devraient être effectués au départ et périodiquement durant le traitement par GIOTRIF. Une étroite surveillance des résultats des tests de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir [Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques](#)).

La fonction rénale et les électrolytes sériques, entre autres le potassium, devraient être surveillés, en particulier chez les patients à risque élevé de déshydratation (voir [Troubles gastro-intestinaux](#)).

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche : Chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaque et ceux qui ont des maladies pouvant influencer la fonction ventriculaire gauche, il faut envisager une surveillance cardiaque, y compris une évaluation de la FEVG au départ et durant le traitement par GIOTRIF.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des manifestations indésirables du médicament

L'évaluation de l'innocuité de GIOTRIF est fondée sur des données provenant de 3 865 patients, y compris 2 135 patients atteints d'un CPNPC traités par GIOTRIF en monothérapie à une dose égale ou supérieure à la dose recommandée. Les différents types de manifestations indésirables (MI) du médicament étaient généralement associés au mode d'action inhibitrice de l'afatinib sur l'EGFR. Les MI les plus fréquentes étaient la diarrhée et les manifestations indésirables cutanées ainsi que la stomatite et le périonyxis. Les manifestations indésirables à type de pneumopathie interstitielle ont été signalées chez 0,7 % de tous les patients traités par GIOTRIF et chez 1,3 % à 2,8 % des patients traités par GIOTRIF dans le cadre des essais cliniques pivots LUX-Lung 3 et 8. Dans l'ensemble, une réduction de la dose a entraîné une baisse de la fréquence des manifestations indésirables courantes. Il y a eu des réductions de dose dues aux MI du médicament chez 27 % à 57 % des patients traités par GIOTRIF à 40 mg une fois par jour. Les abandons de traitement en raison d'une diarrhée ou d'une éruption cutanée se sont produits à une fréquence variant de 1,3 % à 4,1 % et de 0 % à 2,6 % respectivement. Des atteintes cutanées bulleuses, vésiculeuses et exfoliatives ont été signalées, entre autres de rares cas évoquant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Manifestations indésirables du médicament signalées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des manifestations indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les manifestations indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Essai pivot de phase III (LUX-Lung 3)

Dans l'étude pivot LUX-Lung 3, 229 patients qui n'avaient jamais été traités par un inhibiteur de l'EGFR (patients jamais traités par un ITK de l'EGFR) ont reçu GIOTRIF à la dose initiale de 40 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'intolérance au médicament. Dans le groupe témoin, 111 patients au total ont reçu jusqu'à 6 cycles de pemetrexed/cisplatine. La durée médiane des traitements a été de 336 et de 105 jours dans les groupes sous GIOTRIF et sous chimiothérapie, respectivement.

Les manifestations indésirables signalées chez au moins 10 % des patients traités par GIOTRIF sont énumérées au [Tableau 1](#) ci-dessous. La fréquence de la diarrhée et de l'éruption cutanée était plus élevée chez les patients traités par GIOTRIF que chez ceux qui ont reçu le pemetrexed/cisplatine.

Dans l'ensemble, des MI graves ont été signalées chez 28,8 % des patients. Les MI graves les plus fréquentes (≥ 1 %) étaient la diarrhée (6,6 %), les vomissements (4,8 %), la dyspnée (1,7 %), la fatigue (1,7 %), la déshydratation (1,3 %), la pneumonie (1,3 %) et la stomatite (1,3 %). Les manifestations indésirables mortelles liées à GIOTRIF comprenaient un cas de dyspnée, un de SDRA (MPI), un de septicémie et un décès (sans autre précision).

Dans les essais cliniques sur GIOTRIF, les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) anormale, c.-à-d., en deçà de la limite inférieure de la normale de l'établissement, ont été exclus. Dans l'essai LUX-Lung 3, la FEVG a été évaluée chez tous les patients lors de la sélection et toutes les 9 semaines par la suite dans le groupe sous GIOTRIF et au besoin dans le groupe recevant le pemetrexed/cisplatine. Un plus grand nombre de patients traités par GIOTRIF (2,2 %; n=5) ont souffert de dysfonctionnement ventriculaire (défini comme un dysfonctionnement diastolique, un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou une dilatation ventriculaire; tous de grade <3) comparativement aux patients recevant la chimiothérapie (0,9 %; n=1).

Selon les données groupées de 2 135 patients atteints d'un CPNPC et traités par GIOTRIF en monothérapie, des cas d'insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche aiguë, insuffisance cardiaque et dysfonctionnement diastolique) considérés comme attribuables au médicament par l'investigateur ont été signalés peu fréquemment (<1 %).

Il y a eu des réductions de la dose dues aux MI chez 57 % des patients traités par GIOTRIF. De façon générale, la réduction de la dose semble avoir entraîné une plus faible fréquence des

manifestations indésirables courantes (p. ex., après la première réduction de la dose, la fréquence de la diarrhée, sans égard au lien de causalité, est passée de 96 % à 52 %).

Les MI entraînant le plus fréquemment (>1 %) une réduction de la dose chez les patients traités par GIOTRIF comprenaient la diarrhée (19,7 %), l'éruption cutanée (19,2 %), le périonyxis (13,1 %), la stomatite (10 %), la baisse de l'appétit (3,1 %), les vomissements (3,1 %), le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (1,7 %), la hausse de l'ALAT (1,3 %), la hausse de l'ASAT (1,3 %), la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) (1,3 %), les nausées (1,3 %) et le prurit (1,3 %).

Les MI ont motivé l'abandon du traitement par GIOTRIF chez 14 % des patients et chez 15 % des patients du groupe pemetrexed/cisplatine.

Les MI du médicament ont motivé l'abandon du traitement par GIOTRIF chez 8 % des patients et chez 11,7 % des patients du groupe pemetrexed/cisplatine. Les MI liées à GIOTRIF qui ont le plus fréquemment ($\geq 0,5$ %) motivé l'abandon du traitement durant l'étude pivot ont été la diarrhée (1,3 %), la dyspnée (0,9 %), la pneumopathie interstitielle (0,9 %), l'épanchement pleural (0,9 %), la pneumonie (0,9 %) et le périonyxis (0,9 %).

Tableau 1 : Manifestations indésirables signalées chez ≥ 10 % des patients traités par GIOTRIF dans l'essai LUX-Lung 3

Manifestations indésirables ^a	GIOTRIF n=229			Pemetrexed/Cisplatine n=111		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	96	15	0	23	2	0
Stomatite ¹	71	8	<1	15	1	0
Nausées	25	1	0	68	4	0
Vomissements	23	4	0	47	3	0
Constipation	13	0	0	35	0	0
Chéilite	12	0	0	1	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ²	71	14	0	11	0	0
Dermatite acnéiforme ³	35	3	0	0	0	0
Prurit ⁴	21	0	0	1	0	0
Sécheresse de la peau ⁵	31	0	0	2	0	0
Alopécie	13	0	0	18	0	0
Infections et infestations						
Périonyxis ⁶	58	11	0	0	0	0
Rhinopharyngite	14	0	0	8	0	0
Cystite ⁷	13	1	0	5	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	11	0	0	4	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	29	4	0	55	4	0

Manifestations indésirables ^a	GIOTRIF n=229			Pemetrexed/Cisplatine n=111		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hypokaliémie ⁸	11	2	2	5	3	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Épistaxis	17	0	0	2	1	0
Toux	15	0	0	19	1	0
Rhinorrhée ⁹	11	0	0	6	0	0
Examens						
Perte de poids	17	1	0	14	1	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	11	2	0	4	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	15	0	0	9	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	14	0	0	17	0	0
Étourdissements	11	0	0	11	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Pyrexie ¹⁰	12	0	0	6	0	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs						
Dorsalgie	14	0	0	12	2	0
Troubles oculaires						
Conjonctivite ¹¹	11	0	0	3	0	0

^a Les grades sont basés sur les CTCAE du NCI v 3.0

¹ Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation des muqueuses, ulcération de la bouche, érosion de la muqueuse buccale, érosion des muqueuses, ulcération des muqueuses.

² Comprend le groupe des termes préconisés pour les éruptions cutanées.

³ Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme.

⁴ Comprend prurit, prurit généralisé.

⁵ Comprend peau sèche, peau gercée.

⁶ Comprend périonyxis, infection des ongles, infection du lit de l'ongle.

⁷ Comprend cystite, infection des voies urinaires.

⁸ Comprend hypokaliémie, baisse du potassium sanguin.

⁹ Comprend rhinorrhée, inflammation nasale.

¹⁰ Comprend pyrexie, hausse de la température corporelle.

¹¹ Comprend conjonctivite, irritation conjonctivale, hyperémie conjonctivale.

Tableau 2 : Manifestations indésirables révélées par des résultats anormaux des analyses de laboratoire par SO signalées chez ≥ 10 % des patients traités par GIOTRIF dans l'essai LUX-Lung 3

Manifestation indésirable	GIOTRIF n=229		Pemetrexed/Cisplatine n=111	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	11	2	4	0
Hypokaliémie ¹	11	4	5	4

¹ Comprend hypokaliémie, baisse du potassium sanguin.

SO = système organique.

Manifestations indésirables considérées comme liées à GIOTRIF par l'investigateur et signalées chez 1 à 10 % des patients dans l'essai LUX-Lung 3 (tous grades)

Infections et infestations : Cystite (4 %), rhinite (2 %), cellulite (1 %), zona (1 %), infections des voies respiratoires supérieures (1 %).

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Anémie (3 %), leucopénie (2 %).

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie (4 %), sécheresse buccale (4 %), douleur abdominale (3 %), constipation (3 %), ballonnement abdominal (2 %), douleur abdominale haute (2 %), gastrite (2 %), reflux gastro-œsophagien pathologique (2 %), dysphagie (1 %), malaise abdominal (1 %), hémorragie gingivale (1 %), proctalgie (1 %), ulcération de la langue (1 %).

Troubles hépatobiliaires : Fonction hépatique anormale (2 %).

Troubles du système nerveux : Dysgueusie (7 %), céphalées (5 %), étourdissements (4 %), hypoesthésie (2 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Spasmes musculaires (3 %), dorsalgie (2 %), myalgie (2 %), arthralgie (1 %), douleur thoracique musculosquelettique (1 %).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Alopécie (10 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (7 %), trouble unguéal (6,1 %), hypertrichose (3 %), douleur cutanée (3 %), hyperpigmentation de la peau (1 %).

Troubles rénaux et urinaires : Atteinte/insuffisance rénale (4 %), protéinurie (1 %).

Troubles oculaires : Conjonctivite (8 %), sécheresse oculaire (5 %), kératite (2 %), blépharite (2 %), larmolement accru (2 %), cataracte (1 %), écoulement oculaire (1 %), vision trouble (1 %).

Examens : Hausse de l'alanine aminotransférase (7 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (5 %), hausse de la phosphatase alcaline sanguine (2 %), baisse de l'hémoglobine (1 %).

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Pyrexie (5 %), asthénie (4%), œdème périphérique (3 %), œdème (2 %), xérosis (2 %), douleur thoracique (1 %).

Troubles psychiatriques : Insomnie (5 %).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypokaliémie (6 %), déshydratation (2 %).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Rhinorrhée (10 %), toux (3 %), sécheresse nasale (3 %), dyspnée (2 %), douleur oropharyngée (2 %), hémoptysie (1 %), pneumopathie interstitielle (1 %).

Troubles vasculaires : Hypertension (2 %).

Blessure, empoisonnement et complications dues à des interventions : Plaie (1 %).

Les MI liées à l'afatinib d'importance clinique survenues à une fréquence <1 % comprennent :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Lymphopénie, neutropénie

Troubles cardiaques : Insuffisance mitrale

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite aiguë

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Décès

Infections et infestations : Septicémie

Examens : Hausse de l'amylase sanguine, hausse de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du nombre de neutrophiles

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypocalcémie, hyponatrémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Embolie pulmonaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Hyperkératose

Essai pivot de Phase III (LUX-Lung 8)

Dans l'essai pivot LUX-Lung 8 (1200.125), 392 patients atteints d'un CPNPC épidermoïde ont été traités par GIOTRIF à une dose initiale de 40 mg par jour et 395 patients ont été traités par l'erlotinib à 150 mg une fois par jour. Tous les patients devaient 1) avoir déjà reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, 2) s'être rétablis des toxicités causées par le traitement antérieur, 3) présenter un statut ECOG de 0 ou 1, et 4) présenter un fonctionnement organique adéquat, y compris une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) normale. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou à l'intolérance au traitement. La durée moyenne du traitement a été plus longue dans le groupe de traitement par l'afatinib (120,8 jours) comparativement au groupe de traitement par l'erlotinib (97,2 jours).

Les manifestations indésirables signalées chez au moins 10 % des patients traités par GIOTRIF sont énumérées au [Tableau 3](#) ci-dessous. L'incidence de diarrhée, de stomatite et de périonyxis était considérablement plus élevée chez les patients traités par GIOTRIF comparativement à ceux traités par l'erlotinib.

Dans l'ensemble, des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 44,1 % des patients dans les deux groupes de traitement. Les manifestations indésirables les plus fréquentes avec GIOTRIF étaient la pneumonie (6,6 %), la progression d'un néoplasme malin (5,9 %), la diarrhée (4,6 %), la déshydratation (3,1 %) et la dyspnée (3,1 %). Les cas de déshydratation étaient généralement associés à la diarrhée. Des manifestations indésirables mortelles ont été signalées chez 19,6 % des patients du groupe GIOTRIF et 18,0 % des patients du groupe de l'erlotinib. Les manifestations indésirables mortelles étaient principalement dues à la progression de la maladie (p. ex., progression d'un néoplasme malin) et/ou des signes et symptômes de progression de la maladie (p. ex., dyspnée). Les manifestations indésirables mortelles ont été classifiées comme étant attribuables au médicament chez 6 patients (1,5 %) du groupe GIOTRIF et chez 5 patients (1,3 %) du groupe de l'erlotinib. Dans le groupe de traitement par GIOTRIF, 2 décès associés au médicament ont été identifiés en fonction du terme préconisé pneumopathie

interstitielle et 1 décès a été attribué à chacun des termes préconisés suivants : pneumonie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale aiguë et détérioration de la santé physique en général. Dans le groupe de traitement par l'erlotinib, les 5 décès associés au médicament ont été attribués à la péritonite, à la MPI, à la pneumonie, à la pneumonite et à une occlusion intestinale.

Les manifestations indésirables graves signalées le plus fréquemment dans le groupe de l'erlotinib étaient la dyspnée (7,6 %), la pneumonie (4,1 %), la progression d'un néoplasme malin (4,1 %) et l'insuffisance respiratoire (3,0 %).

Dans l'ensemble, 26,5 % des patients du groupe de traitement par GIOTRIF ont présenté des manifestations indésirables ayant entraîné une réduction de la dose. Les manifestations indésirables de ce genre les plus fréquentes étaient la diarrhée (14,8 %), l'éruption cutanée/l'acné (5,9 %) et la stomatite (3,1 %). Dans le groupe de traitement par l'erlotinib, 14,2 % des patients ont présenté des manifestations indésirables ayant entraîné une réduction de la dose. Les manifestations indésirables de ce genre les plus fréquentes étaient l'éruption cutanée/l'acné+ (9,4 %) et la diarrhée (3,5 %).

Des manifestations indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement ont été signalées chez 20,2 % des patients du groupe GIOTRIF. Les manifestations indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'abandon du traitement étaient la diarrhée (4,1 %) et l'éruption cutanée/l'acné (2,6 %). Des manifestations indésirables associées au médicament et ayant entraîné l'abandon ont été signalées chez 10,5 % des patients.

Dans le groupe de l'erlotinib, des manifestations indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement ont été signalées chez 17,0 % des patients. Les manifestations indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'abandon du traitement étaient la diarrhée (1,5 %) et l'éruption cutanée/l'acné (2,0 %). Des manifestations indésirables associées au médicament et ayant entraîné l'abandon ont été signalées chez 4,8 % des patients.

Tableau 3 : Manifestations indésirables signalées chez ≥ 10 % des patients traités par GIOTRIF dans l'essai LUX-Lung 8

Manifestations indésirables	Afinib n=392			Erlotinib n=395		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Total ayant présenté des MI	100	32	6	98	35	5
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	75	10	0,8	41	3	0,3
Stomatite	30	4		11	0,5	
Nausées	21	2		16	1	0,3
Vomissements	13	0,8		10	1	0,3
Constipation	11			11	0,3	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée/acné	70	7		70	11	

Manifestations indésirables	Afatinib n=392			Erlotinib n=395		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Éruption cutanée	61	5		57	8	
Acné	14	1		18	3	
Prurit	10	0,3		13		
Sécheresse de la peau	9	0,5		12		
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue	34	5	0,3	30	6	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	25	3		26	2	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	20	3	0,8	24	5	1,0
Toux	17	0,5		18	0,5	
Hémoptysie	13	0,5		12	0,5	0,3
Infections et infestations						
Périonyxis	11	0,5		5	0,3	
Épreuves						
Perte pondéral	10	0,5		13	0,5	
Troubles hématologiques et lymphatiques						
Anémie	9	2	0,5	11	2	

Anomalies aux épreuves de laboratoire

Tableau 4 : Anomalies aux épreuves de laboratoire survenues chez ≥ 10 % des patients du groupe GIOTRIF et à une incidence ≥ 2 % plus élevée que dans le groupe de l'erlotinib dans le cadre de l'essai Lux-Lung 8

Anomalie aux épreuves de laboratoire	GIOTRIF n=392		Erlotinib n=395	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Augmentation du taux de phosphate alcaline	34	2	31	0
Diminution de la numération des globules blancs	12	1	8	1
Diminution du taux de potassium	11	1	8	1

Manifestations indésirables considérées comme liées à GIOTRIF par l'investigateur et déclarées chez 1 à 10 % des patients dans l'essai LUX-Lung 8 (tous grades)

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Anémie (3 %)

Troubles oculaires : Conjonctivite (2 %), sécheresse oculaire (2 %)

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements (8 %), ulcération buccale (4 %), douleur abdominale supérieure (2 %), douleur abdominale (2 %), douleur buccale (2 %), constipation (2 %), dyspepsie (1 %), sécheresse buccale (1 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Fatigue (8 %), asthénie (6 %)

Infections et infestations : Folliculite (2 %), infection fongique (1 %), rhinite (1 %)

Examens : Perte pondérale (3 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (1 %), augmentation du taux sanguin de créatinine (1 %), diminution du taux sanguin de magnésium (1 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation (4 %), hypokaliémie (2 %)

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Spasme musculaire (1 %)

Troubles du système nerveux : Dysgueusie (2 %)

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale aiguë (1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épistaxis (2 %), dyspnée (2 %), toux (1 %), rhinorrhée (1 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Dermatite acnéiforme (10 %), peau sèche (9 %), prurit (8 %), acné (4 %), exfoliation cutanée (3 %), fissures cutanées (3 %), toxicité cutanée (2 %), dermatite (2 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (2 %), alopecie (1 %), érythème (1 %), xérodémie (1 %)

Les MI liées à l'afatinib d'importance clinique survenues à une fréquence <1 % comprennent :

Troubles gastro-intestinaux : Perforation gastro-intestinale

Manifestations indésirables signalées après la commercialisation du médicament

- Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et perforation gastro-intestinale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les réactions catalysées par les enzymes du CYP450 jouent un rôle négligeable dans le métabolisme et l'élimination de l'afatinib. De plus, l'afatinib n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4). Par conséquent, les interactions médicament-médicament de l'afatinib avec des composés qui sont des substrats des enzymes du CYP450 et/ou qui modulent leur activité sont considérées comme peu probables. Par contraste, l'afatinib est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (Pgp). Les médicaments qui altèrent la fonction de la Pgp peuvent avoir des effets sur l'exposition générale à l'afatinib, tandis que l'afatinib, à son tour, peut augmenter l'exposition générale aux médicaments administrés en concomitance s'il s'agit de substrats de la Pgp.

Interactions médicament-médicament

Interactions avec la glycoprotéine P (Pgp)

Selon les données des études *in vitro*, l'afatinib est un substrat et un inhibiteur de la Pgp. Selon les données cliniques, l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants de la Pgp peut altérer l'exposition à l'afatinib. Les résultats d'un essai sur les interactions médicamenteuses ont montré que l'exposition à l'afatinib et les concentrations plasmatiques de ce dernier étaient augmentées lorsque GIOTRIF était administré après le ritonavir, un puissant inhibiteur de la Pgp. Dans un autre essai où le ritonavir a été administré en même temps que GIOTRIF ou après, l'exposition à l'afatinib et les concentrations plasmatiques de ce dernier n'ont pas augmenté de façon significative. S'ils sont administrés avant GIOTRIF, les inhibiteurs puissants de la Pgp (entre autres le ritonavir, la cyclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) peuvent augmenter l'exposition à l'afatinib (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicament-médicament](#)).

Les puissants inducteurs de la Pgp (entre autres la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis) peuvent réduire l'exposition à l'afatinib (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicament-médicament](#)).

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'un repas riche en lipides avec GIOTRIF a entraîné une baisse significative d'environ 50 % de l'exposition à l'afatinib selon la mesure de la C_{max} et de 39 % selon l'ASC_{0-∞}. GIOTRIF devrait être administré sans nourriture (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [Pharmacocinétique](#)).

Interactions médicament–mode de vie

Les antécédents de tabagisme et la consommation d'alcool n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par GIOTRIF devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir le [Tableau 5](#)).

Patients présentant une atteinte rénale

Il a été démontré que l'exposition à l'afatinib est accrue chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'instauration chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une atteinte rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe*] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), il faut administrer GIOTRIF à la dose d'instauration de 30 mg une fois par jour. Le traitement par GIOTRIF chez les patients présentant un DFGe inférieur à 15 mL/min ou sous dialyse n'a pas fait l'objet d'étude et n'est pas recommandé.

*Utiliser la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] pour estimer le DFGe.

Patients présentant une atteinte hépatique

L'ajustement posologique de la dose d'instauration n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Le traitement par GIOTRIF n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Enfants

Le traitement des enfants et des adolescents par GIOTRIF n'est pas recommandé.

Utilisation d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (Pgp)

L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs ou inducteurs de la Pgp avec GIOTRIF devrait être évitée. S'il est nécessaire de prendre des inhibiteurs de la Pgp, ceux-ci devraient être administrés en même temps que GIOTRIF ou après. Les patients devraient faire l'objet d'une étroite surveillance des toxicités liées à GIOTRIF qui pourraient justifier un ajustement posologique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicament-médicament](#)).

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée de GIOTRIF est de 40 mg une fois par jour par voie orale.

GIOTRIF doit être pris à jeun au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de nourriture (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [Pharmacocinétique](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Les patients aux prises avec des vomissements ne doivent PAS prendre de dose additionnelle de GIOTRIF en remplacement de toute perte éventuelle. Il faut prendre la dose suivante selon l'horaire prévu.

Ajustement de la dose en raison de manifestations indésirables

Les manifestations indésirables symptomatiques du médicament (p. ex., diarrhée grave/persistante ou manifestation indésirable cutanée) peuvent être pris en charge avec succès par l'interruption du traitement et des réductions de la dose de GIOTRIF comme il est indiqué au [Tableau 5](#) (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#); pour plus d'information sur la prise en charge de manifestations indésirables particulières, voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 5 : Information sur les ajustements posologiques en raison de manifestations indésirables

Manifestation indésirable liée au médicament selon les CTCAE ^a	Posologie recommandée de GIOTRIF	
Grade 1 ou grade 2	Pas d'interruption ^b	Pas d'ajustement posologique
Grade 2 prolongé ou intolérable ^c	Interruption pendant un maximum de 14 jours jusqu'à un grade 0/1 ^b	Reprendre à dose réduite par tranches de 10 mg ^d
Tout grade ≥ 3	Interruption pendant un maximum de 14 jours jusqu'à un grade 0/1 ^b	Reprendre à dose réduite par tranches de 10 mg ^d

^a CTCAE du NCI v 3.0

^b En cas de diarrhée, prendre un antidiarrhéique (p. ex. loperamide) immédiatement et continuer dans le cas de diarrhées persistantes jusqu'à ce que la production de selles cesse pendant 12 heures.

^c Diarrhée de ≥ 48 heures, éruption cutanée de ≥ 7 jours, nausées et/ou vomissements malgré un traitement antiémétique de ≥ 7 jours, insuffisance rénale (selon la créatininémie, une protéinurie nouvellement apparue, ou une nouvelle baisse du taux de filtration glomérulaire de plus de 50 %) ou un autre EI de grade 2 selon les CTCAE mal toléré de ≥ 7 jours.

^d Si le patient n'est pas revenu à un grade ≤ 1 des CTCAE dans les 14 jours ou s'il ne peut tolérer 20 mg/jour, le traitement par GIOTRIF devrait être arrêté de manière définitive.

Pour la maladie pulmonaire interstitielle (MPI), voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Troubles respiratoires](#), [Maladie pulmonaire interstitielle](#).

Omission de dose

Si le patient oublie de prendre une dose de GIOTRIF, il doit la prendre le même jour, dès qu'il se rend compte de son oubli. Toutefois, si la prochaine dose doit être prise dans les 8 heures suivantes, la dose oubliée doit être sautée.

SURDOSAGE

Symptômes

La dose maximale de GIOTRIF étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais 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 manifestations indésirables observées à cette dose étaient principalement dermatologiques (éruptions) et gastro-intestinales (en particulier des cas de diarrhée). Une surdose de 360 mg de GIOTRIF ingérée par 2 adolescents en santé (en concomitance avec d'autres médicaments) a été associée aux manifestations indésirables du médicament suivantes : nausées, vomissements, asthénie, étourdissements, céphalée, douleur abdominale et hausse de l'amylase (<1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis par la suite.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à une surdose de GIOTRIF. Si l'on soupçonne un surdosage, l'administration de GIOTRIF devrait être suspendue et des soins de soutien, instaurés. S'il y a lieu, l'élimination de l'afatinib peut être obtenue par vomissement ou lavage gastrique.

Pour le traitement d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'afatinib se lie de manière covalente aux domaines kinase de l'EGFR (ErbB1), de HER2 (ErbB2) et de HER4 (ErbB4) et inhibe irréversiblement l'autophosphorylation de la tyrosine-kinase, ce qui entraîne une régulation à la baisse de la signalisation par les membres de la famille ErbB.

Pharmacodynamique

Effets sur l'intervalle QT

L'effet possible de l'administration continue de GIOTRIF à 50 mg sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'une étude réalisée dans ce but auprès de 60 patients cancéreux. La durée médiane du traitement a été de 56,5 jours et 49 patients étaient évaluables pour la mesure de l'intervalle QT. L'analyse primaire de l'intervalle QT (c.-à-d., la variation moyenne de l'intervalle QT apparié dans le temps et corrigé pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia [QTcF] entre le départ et le jour 14 du 1^{er} traitement entre 1 et 24 heures après l'administration de GIOTRIF) a révélé une baisse de 0,3 ms (IC bilatéral à 90 % : -2,8 - 2,3).

Pharmacocinétique

Absorption et distribution : Après l'administration de GIOTRIF par voie orale, les concentrations maximales (C_{max}) d'afatinib sont atteintes entre 2 et 5 heures plus tard. L'augmentation des valeurs moyennes de C_{max} et d' $ASC_{0-\infty}$ a été légèrement plus que

proportionnelle à la dose dans l'intervalle allant de 20 mg à 50 mg de GIOTRIF. L'exposition générale à l'afatinib est réduite de 50 % (C_{\max}) et de 39 % ($ASC_{0-\infty}$) lorsque le médicament est administré en même temps qu'un repas riche en lipides comparativement à l'administration à jeun. Selon les données pharmacocinétiques de population dérivées des essais cliniques sur divers types de tumeurs, une baisse moyenne de 26 % de l' $ASC_{r,ss}$ a été observée lorsque des aliments étaient consommés durant la période allant de 3 heures avant à 1 heure après la prise de GIOTRIF.

In vitro, environ 95 % de l'afatinib se lie aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution était de 1 940 L pour un traitement d'une seule dose et de 2 770 L à l'état d'équilibre. La biodisponibilité absolue de GIOTRIF est inconnue.

Métabolisme et excrétion :

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable pour l'afatinib *in vivo*. Les principaux métabolites de l'afatinib dans la circulation existent sous forme liée de manière covalente à des protéines.

Après l'administration d'une solution de 15 mg d'afatinib par voie orale, 85,4 % de la dose a été récupérée dans les fèces et 4,3 %, dans l'urine. Le composé d'origine, l'afatinib, représentait 88 % de la dose récupérée. La demi-vie terminale apparente est de 37 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'afatinib sont atteintes dans les 8 jours de multiples administrations, entraînant une accumulation de 2,77 fois (ASC) et de 2,11 fois (C_{\max}).

Atteinte hépatique

L'afatinib est principalement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez des volontaires présentant une atteinte hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh), l'exposition était semblable à celle observée chez des sujets ne présentant pas une atteinte hépatique. Une atteinte hépatique légère ou modérée selon les résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ne présentait pas de corrélation avec aucun changement important de l'exposition à l'afatinib.

Atteinte rénale

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib est excrétée par les reins. L'exposition à l'afatinib chez des sujets présentant une atteinte rénale a été comparée à celle de volontaires en santé suivant l'administration d'une dose unique de 40 mg de GIOTRIF. Chez les sujets présentant une atteinte rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 30 à 59 mL/min selon la formule MDRD), l'exposition était de 101 % (C_{\max}) et de 122 % (ASC_{0-tz}) comparativement aux témoins en santé. Chez les sujets présentant une atteinte rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 15 à 29 mL/min selon la formule MDRD), l'exposition était de 122 % (C_{\max}) et de 150 % (ASC_{0-tz}) comparativement aux témoins en santé. Selon cet essai et l'analyse des données pharmacocinétiques de population dérivées d'essais cliniques sur divers types de tumeurs, on peut en conclure qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'instauration chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min) ou modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min) (voir [Populations particulières](#) et [Posologie et administration](#)). Chez les patients présentant une atteinte rénale grave (DFGe de 15 à 29 mL/min), il faut administrer GIOTRIF à la dose d'instauration de 30 mg une fois par jour (voir [Populations](#)

particulières et Posologie et administration). GIOTRIF n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant un DFGe inférieur à 15 mL/min ou sous dialyse.

Poids corporel, sexe, âge et race

Selon l'analyse des données de pharmacocinétique de population, le poids corporel, le sexe, l'âge et la race n'ont pas d'effet d'importance clinique sur l'exposition à l'afatinib.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à 15 – 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N'ouvrir qu'un sachet à la fois et attendre que tous les comprimés de la plaquette alvéolée aient été pris avant d'ouvrir le sachet suivant.

Conserver la plaquette alvéolée dans son emballage original afin de protéger le produit de l'humidité et de la lumière.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GIOTRIF est offert en plaquette alvéolée avec ligne de perforation de 7 comprimés pelliculés. Une plaquette alvéolée est emballée avec un déshydratant dans un sachet d'aluminium laminé. Un, deux ou quatre sachets sont emballés dans une boîte contenant 1 x 7, 2 x 7 ou 4 x 7 comprimés pelliculés par boîte, respectivement.

Les comprimés pelliculés GIOTRIF sont offerts en trois teneurs différentes de 40 mg, de 30 mg et de 20 mg d'afatinib (sous forme de base libre) correspondant à 59,12 mg, à 44,34 mg et à 29,56 mg de dimaléate d'afatinib, respectivement.

- Les comprimés de 20 mg sont blancs à jaunâtres, ronds, biconvexes, biseautés et gravés de l'inscription « T20 » sur une face et « BI » sur l'autre.
- Les comprimés de 30 mg sont bleu foncé, ronds, biconvexes, biseautés et gravés de l'inscription « T30 » sur une face et « BI » sur l'autre.
- Les comprimés de 40 mg sont bleu pâle, ronds, biconvexes, biseautés et gravés de l'inscription « T40 » sur une face et « BI » sur l'autre.

Excipients

Noyau du comprimé : silice colloïdale anhydre, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Enrobage : hypromellose 2910, macrogol 400, polysorbate 80, talc, dioxyde de titane, colorant contenant du carmin d'indigo et de l'hydroxyde d'aluminium (seulement sur les comprimés de 40 mg et de 30 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : DCI : Afatinib

DCI modifié : Dimaléate d'afatinib

Nom chimique :

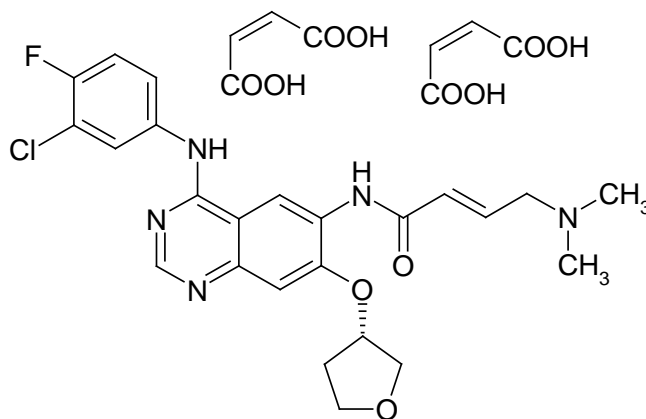
DCI modifié : Dimaléate de (2E)-N-[4-(3-chloro-4-fluoroanilino)-7-
{[(3S)-oxolan-3-yl]oxy}quinoxazolin-6-yl]-4
(diméthylamino)but-2-énamide

Chemical abstract 9CI : 2-buténamide, N-[4-[(3-chloro-4-fluorophényl)amino]-7-
[[3(S)-tétrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazolinyl]-4-
(diméthyl-amino)-, (2E)-, (2Z)-2-butènedioate (1:2)

Code ATC : L01XE13

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \times 2 C_4H_4O_4$ ou
 $C_{32}H_{33}ClFN_5O_{11}$
718,1 g/mol (sel)
485,9 g/mol (base libre)

Formule développée :



Aspect physique : Poudre blanche à jaune brunâtre.

Solubilité dans l'eau : Hautement soluble dans l'eau et dans les tampons aqueux jusqu'à un pH de 6 (>50 mg/mL). Entre un pH de 6 et de 7, la solubilité diminue nettement, mais dépasse toujours 1 mg/mL. À un pH supérieur à 7, la solubilité diminue encore jusqu'à la faible solubilité de la base libre (0,04 mg/mL à un pH >8).

Coefficient de distribution : $\log P = 4,7$ (à un pH > 9)
 $\log D = 3,8$ (à un pH de 7,4)

La base libre du BIBW 2992 MA2 a deux groupes ionisables en raison de la présence des groupes diméthylamine et quinazoline.

$pK_{a1} = 8,2 \pm 0,1$

$pK_{a2} = 5,0 \pm 0,1$

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de GIOTRIF en monothérapie dans le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire porteur de mutations activatrices de l'EGFR et qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur de la tyrosine-kinase de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'un essai contrôlé à répartition aléatoire (LUX-Lung 3) et d'un essai de phase II à un seul groupe (LUX-Lung 2).

Essai LUX-Lung 3 (1200.32)

L'efficacité et l'innocuité de GIOTRIF en traitement de première intention de patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique (y compris un épanchement pleural diagnostiqué à la cytologie) porteur de mutations de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'un essai international, multicentrique, à répartition aléatoire et en mode ouvert (LUX-Lung 3). Les patients, qui n'avaient jamais reçu de traitement à action générale pour leur maladie avancée ou métastatique, ont été soumis au dépistage de 29 mutations différentes de l'EGFR effectué dans un laboratoire central par une méthode fondée sur la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) (TheraScreen® : EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd).

Les patients (N=345) ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir une fois par jour 40 mg de GIOTRIF par voie orale (N=230) jusqu'à la progression de la maladie ou l'intolérance au traitement, ou du pemetrexed (500 mg/m²) et du cisplatine (75 mg/m²) administrés tous les 21 jours (N=115) pour un maximum de 6 cycles. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut mutationnel de l'EGFR (L858R; Del 19; autre) et de la race (asiatique; non asiatique). La durée médiane des traitements a été de 336 et de 105 jours dans les groupes sous GIOTRIF et sous chimiothérapie, respectivement.

Parmi les patients répartis au hasard, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, 26 % étaient de race blanche et 72 %, asiatique, l'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (39 %) ou de 1 (61 %) et 11 % et 89 % avaient une maladie de stade IV, respectivement. Au total, 89 % des patients présentaient les deux mutations courantes de l'EGFR (Del19 et L858R) et 11 % avaient d'autres mutations moins fréquentes. Les patients présentant des métastases

cérébrales évolutives (c.-à-d., stables depuis <4 semaines et/ou symptomatiques et/ou nécessitant un traitement par un anticonvulsivant ou des stéroïdes et/ou maladie leptoméningée) ont été exclus de l'étude.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP, établie par un examen indépendant (principal paramètre d'évaluation de l'efficacité), a été démontrée chez les patients sous GIOTRIF comparativement à ceux du groupe témoin sous chimiothérapie.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP par groupe de traitement dans l'étude LUX Lung 3 (ensemble de la population, examen indépendant)

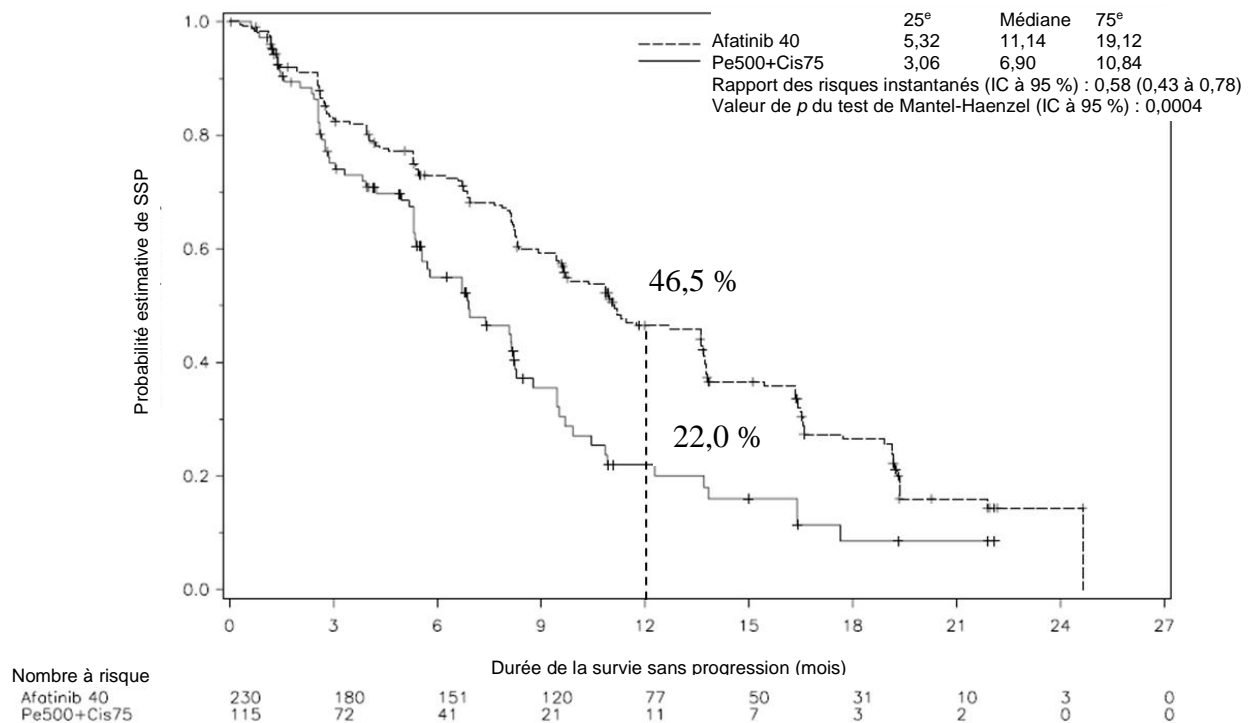


Tableau 6 : Résultats de l'évaluation de l'efficacité sous GIOTRIF comparativement au pemetrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) selon la première analyse (examen indépendant).

Ensemble de la population à l'étude	Afatinib (N=230)	Pemetrexed/cisplatine (N=115)	RRI/RRA ¹ (IC à 95 %)	Valeur de p ⁴
Survie sans progression (SSP)³				
Mois (médiane) IC à 95 %	11,1 (9,6 à 13,6)	6,9 (5,4 à 8,2)	RRI : 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
Taux de réponse objective (RC + RP)¹ IC à 95 %	56,1 % ² (49,4 à 62,6)	22,6 % ² (15,3 à 31,3)	TRO = 4,66 (2,77-7,83)	<0,0001
Survie globale (SG)				

Ensemble de la population à l'étude	Afatinib (N=230)	Pemetrexed/cisplatine (N=115)	RRI/RRA ¹ (IC à 95 %)	Valeur de p ⁴
Mois (médiane) ³ IC à 95 %	28,1 (24,6 à 33,0)	28,2 (20,7 à 33,2)	RRI : 0,91 (0,66-1,25)	0,55
Durée de la réponse Mois (médiane) ³ IC à 95 %	11,1 (8,5 à 12,6)	5,5 (4,1 à 8,3)	-	-

RRI = rapport des risques instantanés; RRA = rapport des risques approchés;

¹ RC = réponse complète; RP = réponse partielle

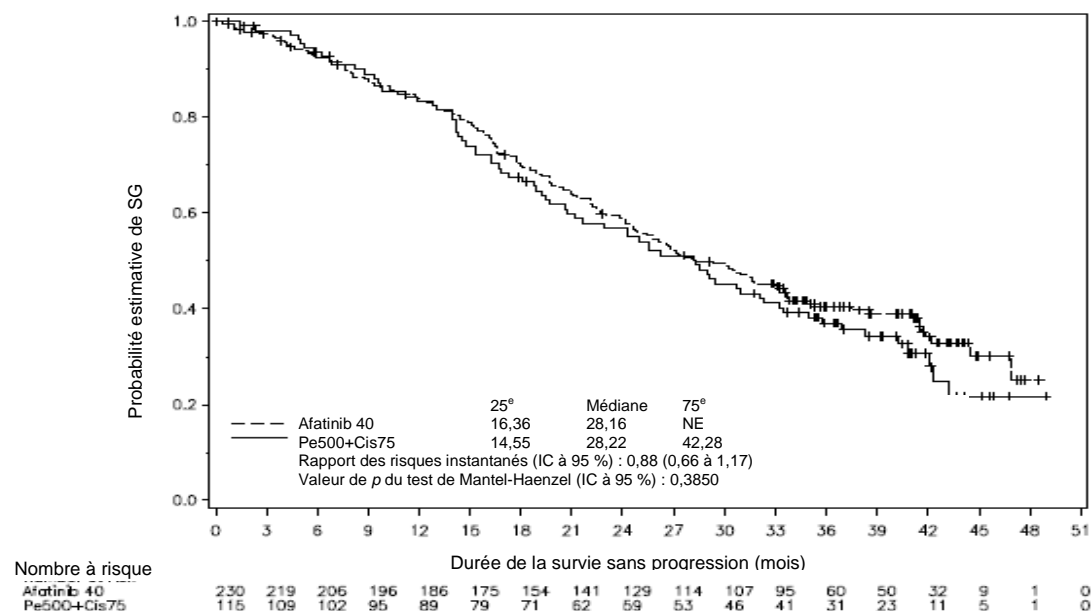
² Réponse complète : n = 1 sous GIOTRIF; n = 0 sous chimiothérapie

³ Actualisation de l'analyse de la SG de janvier 2013 basée sur 175 événements.

Survie globale

Le suivi médian pour la survie globale (SG) dans le cadre de cet essai était de 40,8 mois. La SG médiane était de 28,2 mois dans le groupe de l'afatinib et de 28,2 mois dans le groupe de la chimiothérapie (RRI : 0,88; $p=0,3850$).

Figure 2 : Probabilité de survie globale / ensemble de patients randomisés



Des analyses de sous-groupes ont été effectuées en fonction du facteur de stratification du statut mutationnel de l'EGFR (Del19 vs L858R vs autres) et de la catégorie de mutation (fréquente [Del 19 ou L858R] vs peu fréquente [autre]).

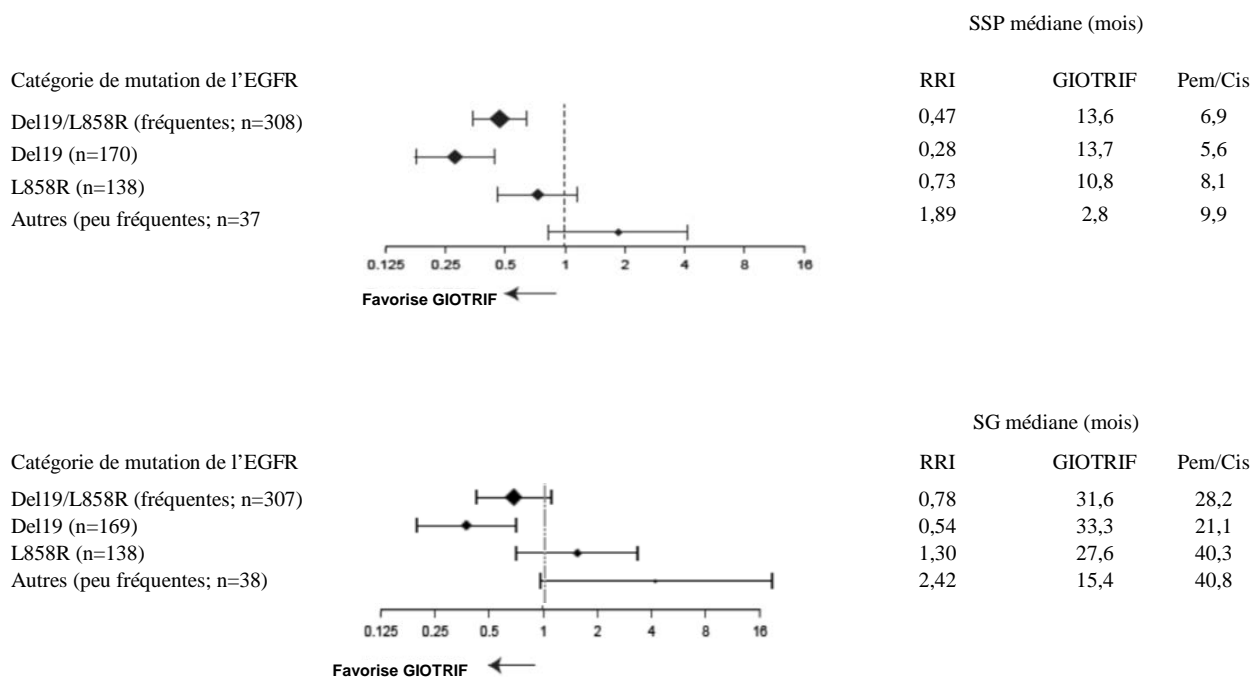
L'effet du traitement par l'afatinib sur la survie globale était plus marqué dans le sous-groupe de patients présentant des mutations de l'EGFR fréquentes que dans la population totale comparativement à la chimiothérapie. Chez les patients présentant des mutations de l'EGFR fréquentes, la SG médiane était de 31,6 mois dans le groupe de l'afatinib et de 28,2 mois dans

celui de la chimiothérapie (RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,579, 1,057; $p=0,1090$). Parmi le sous-groupe de patients présentant des mutations de l'EGFR fréquentes, on a observé une amélioration significative de la survie globale chez les patients présentant la mutation Del19 lorsque l'afatinib était utilisé comme traitement de première intention comparativement à la chimiothérapie (RRI : 0,54; $p=0,0015$; IC à 95 % : 0,36, 0,79).

Il n'y avait aucune différence significative en termes de SG chez les patients présentant une mutation de l'EGFR de la catégorie L858R (RRI : 1,30; IC à 95 % : 0,80, 2,11; $p=0,2919$).

Les résultats des analyses de sous-groupes de la SSP et de la SG sont présentés à la [Figure 3](#).

Figure 3 : Graphique en forêt de la SSP et de la SG pour les catégories de mutations de l'EGFR fréquentes (Del19, L858R) et peu fréquentes (autre)



Maîtrise des symptômes et qualité de vie liée à la santé

Les paramètres d'évaluation préétablis de qualité de vie liée à la santé étaient la toux, la dyspnée et la douleur. Durant le traitement, le taux de participation au questionnaire s'est établi entre 78 % et 99 %. Comparativement à la chimiothérapie, GIOTRIF a significativement retardé le temps écoulé avant l'aggravation de la toux (médiane non atteinte c. 8 mois pour GIOTRIF c. chimiothérapie; RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,41 à 0,87) et de la dyspnée (médiane de 10,3 mois c. 2,9 mois; RRI : 0,68, IC à 95 % : (0,50 à 0,93)). Aucune différence significative n'a été signalée pour la douleur (médiane de 4,2 mois c. 3,1 mois; RRI : 0,83, IC à 95 % : 0,62 à 1,10). Le temps écoulé avant l'aggravation était plus court dans le groupe sous GIOTRIF pour la diarrhée (RRI :

7,736) et l'irritation buccale (RRI : 2,47). Aucune différence n'a été observée entre les traitements en ce qui a trait au temps écoulé avant la détérioration de l'état de santé général (RRI : 1,01).

Essai LUX-Lung 2 (1200.22)

L'étude LUX-Lung 2 était un essai de phase II à un seul groupe en mode ouvert visant à examiner l'efficacité et l'innocuité de GIOTRIF en monothérapie chez des patients n'ayant jamais reçu d'ITK de l'EGFR atteints d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) porteur de mutations activatrices de l'EGFR. Au total, 129 patients ont été recrutés pour un traitement de première intention (N=61) ou de deuxième intention (N=68) (c.-à-d., après l'échec d'une chimiothérapie antérieure).

Dans le traitement de première intention, le TRO confirmé a été estimé à 66 % par un examen indépendant, comparativement à 57 % chez les patients traités en deuxième intention.

Analyse de l'efficacité de GIOTRIF chez des patients n'ayant jamais reçu d'ITK de l'EGFR et ayant des tumeurs présentant des mutations peu courantes de l'EGFR (LUX-Lung 2, -3 et -6)

Une analyse des données d'un total de 75 patients n'ayant jamais reçu d'ITK, souffrant d'adénocarcinomes du poumon au stade avancé (stade IIIb-IV) présentant des mutations peu courantes de l'EGFR, définies par toutes les mutations autres que les mutations Del 19 et L858R, a été effectuée dans trois essais cliniques sur GIOTRIF avec génotypage tumoral prospectif (essais de phase 3 LUX-Lung 3 et -6, et l'essai de phase 2 LUX-Lung 2 comportant un seul groupe). Les patients avaient reçu GIOTRIF à 40 mg (dans les trois essais) ou à 50 mg (LUX-Lung 2), par voie orale, une fois par jour.

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

GIOTRIF chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique d'histologie épidermoïde ayant déjà reçu un traitement

Essai LUX-Lung 8 (1200.125)

L'efficacité et l'innocuité de GIOTRIF en traitement de deuxième intention chez des patients atteints de CPNPC d'histologie épidermoïde avancé ont été examinées dans le cadre de l'essai mondial, à répartition aléatoire et en mode ouvert de phase III LUX-Lung 8. Les patients qui avaient reçu au moins quatre cycles de traitement à base de platine en première intention ont par la suite été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir une fois par jour 40 mg de GIOTRIF ou 150 mg d'erlotinib jusqu'à la progression de la maladie. L'augmentation de la dose de GIOTRIF à 50 mg était autorisée après le premier cycle (28 jours) de traitement s'il n'y avait que peu ou pas de manifestations indésirables liées au médicament (c'est-à-dire, absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et/ou d'autres effets liés au médicament de grade supérieur à 1 selon les CTCAE), si le protocole d'administration du médicament avait été

respecté et s'il n'y avait eu aucune réduction antérieure de la dose. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la race (sujets d'Asie de l'Est vs sujets ne provenant pas d'Asie de l'Est). Le paramètre d'évaluation principal était la SSP (analysée après au moins 372 manifestations déclarées à l'issue d'un examen indépendant) en utilisant RECIST v.1.1; la SG était le paramètre d'évaluation secondaire clé (analysée après la survenue des premiers 632 décès). Les autres paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective et la qualité de vie liée à la santé.

Au total, 795 patients ont été répartis au hasard. L'âge médian des patients admis à l'essai était de 64,0 ans; 83,8 % des patients étaient de sexe masculin et 72,8 % étaient de race blanche et 21,6 % provenaient de l'Asie de l'Est. Parmi les 91,6 % patients classifiés comme étant « autres fumeurs ou ex-fumeurs », 19,6 % étaient fumeurs. Au moment de la sélection, 32,7 % des patients obtenaient un score à l'échelle ECOG de 0 et 66,8 % avaient un score de 1. Presque tous les patients (99,4 %) présentaient une maladie de stade IIIb (12,1 %) ou IV (87,3 %) au moment de la sélection. Dans l'ensemble, 3,5 % des patients présentaient une sous-classification histologique mixte et 0,5 % avaient une sous-classification histologique non différenciable. Les autres patients (96,0 %) présentaient une sous-classification histologique épidermoïde uniquement.

Cette étude a permis de démontrer que le traitement de deuxième intention par GIOTRIF a entraîné une amélioration significative sur le plan statistique de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde comparativement à l'erlotinib. Lors de la première analyse de la SSP, la SSP médiane était de 2,43 mois dans le groupe sous GIOTRIF et de 1,94 mois dans le groupe recevant l'erlotinib (RRI : 0,82; IC à 95 % : 0,676 à 0,998; $p=0,0427$). L'analyse finale de la SSP portant sur tous les patients répartis au hasard a confirmé les résultats antérieurs (voir le [Tableau 8](#)). Les résultats de l'analyse primaire de la SG ont démontré une réduction significative du risque de décès chez les patients traités par GIOTRIF comparativement à ceux du groupe de l'erlotinib (RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,69, 0,95, $p=0,0077$).

Tableau 8 : Résultats relatifs à l'efficacité de GIOTRIF par rapport à l'erlotinib dans le cadre de l'essai LUX-Lung 8

	GIOTRIF (n=335)	Erlotinib (n=334)	RRI/RRA (IC à 95 %) Valeur de p^1
SSP Mois (médiane)	2,43 (1,91, 2,92)	1,94 (1,87, 2,17)	RRI : 0,822 (0,68, 1,00) 0,0427
SG Mois (médiane)	7,92 (7,19, 8,74)	6,77 (5,85, 7,79)	RRI : 0,81 (0,69, 0,95) 0,0077

Taux de réponse objective (RC + RP)*	5,5 % (3,49, 8,24)	2,8 % (1,39, 4,90)	RRA : 2,06 (0,98, 4,32) 0,0551
---	-----------------------	-----------------------	--------------------------------------

* RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SSP = survie sans progression; SG = survie globale; RRI = rapport des risques instantanés; RRA = rapport des risques approchés

1 La valeur de p de la SSP/SG est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié; la valeur de p du taux de réponse objective est fondée sur une régression logistique.

Figure 4 : Probabilité de survie sans progression (revue indépendante) /ensemble des patients randomisés

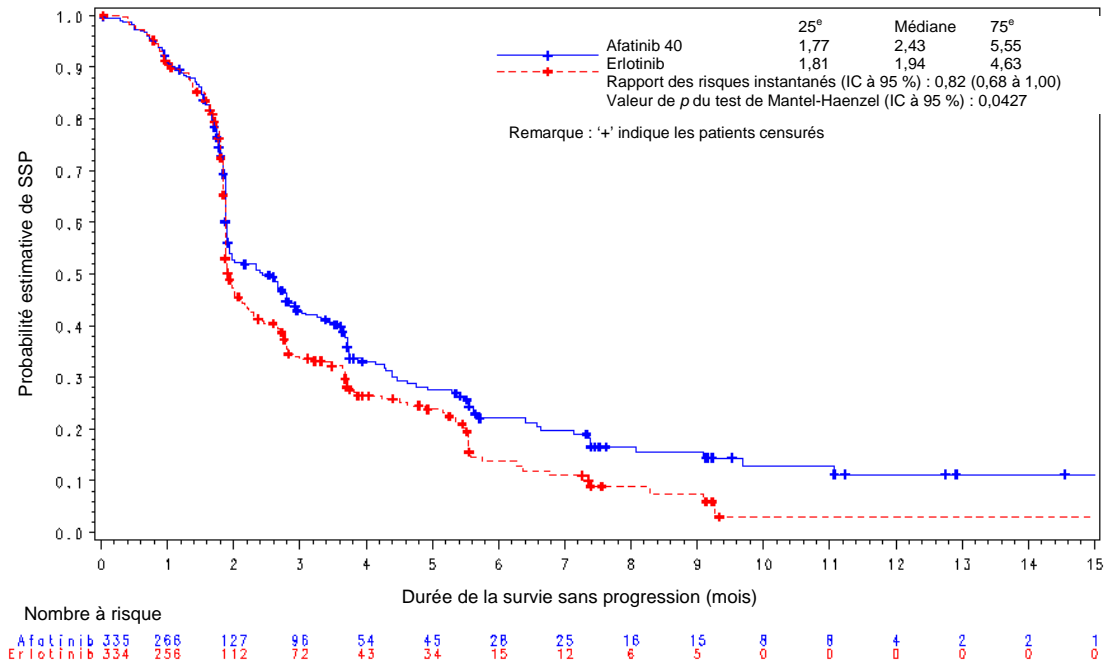
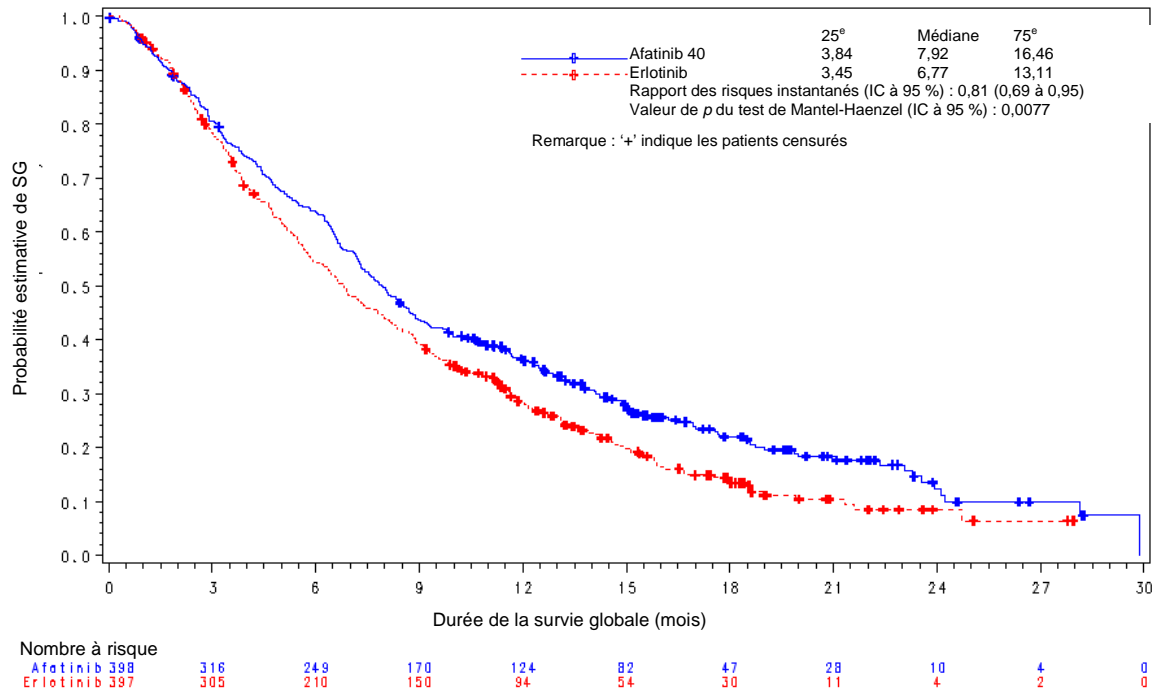


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale/ensemble des patients randomisés



Les paramètres d'évaluation prédéterminés pour la qualité de vie liée à la santé comprenaient les symptômes de toux, de dyspnée et de douleur, ainsi que l'état de santé en général/qualité de vie liée à la santé tels que mesurés à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13. Les traitements par l'afatinib et l'erlotinib ont été comparés en termes de proportion de patients présentant un changement de son état, de délai avant la détérioration et le changement des scores au fil du temps. Durant le traitement, le taux de participation aux questionnaires s'est établi entre 69 % et 99 %. Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe GIOTRIF a signalé une amélioration de l'état de santé en général/qualité de vie comparativement aux patients traités par l'erlotinib (35,7 % vs 28,3 %, $p=0,0406$). Une proportion plus élevée de patients sous GIOTRIF ont connu une atténuation de la toux (43,4 % vs 35,2 %, $p=0,0294$) et de la dyspnée (51,3 % vs 44,1 %, $p=0,0605$), tandis qu'aucune différence n'a été observée dans le cas de la douleur (40,2 % vs 39,2 %, $p=0,7752$). GIOTRIF a significativement prolongé l'aggravation de la dyspnée (RRI : 0,79; $p=0,0078$). GIOTRIF a significativement retardé le délai avant l'aggravation de la dyspnée comparativement à l'erlotinib : 2,63 mois vs 1,91 mois, respectivement. Le délai médian avant l'aggravation de la toux était de 4,53 mois avec l'afatinib et de 3,65 mois avec l'erlotinib (RRI : 0,89, $p=0,2562$); aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au délai avant l'aggravation de la douleur (RRI : 0,99, $p=0,8690$). Le délai avant l'aggravation de la diarrhée et de l'ulcération buccale était significativement plus court dans le groupe de l'afatinib (RRI : 1,81 et 1,59, respectivement). Un nombre plus élevé de patients ont signalé une dysphagie dans le groupe de l'afatinib comparativement à l'erlotinib (RRI : 1,12). Au fil du temps, les scores moyens de la toux, de la dyspnée et de la douleur ainsi que du fonctionnement physique, lié au rôle, cognitif et émotionnel se sont nettement améliorés sous GIOTRIF comparativement à l'erlotinib. Les scores moyens au fil du temps était significativement pires pour la diarrhée, l'ulcération buccale et la dysphagie dans le groupe de

l'afatinib comparativement à l'erlotinib. Aucune différence n'a été observée entre l'afatinib et l'erlotinib en ce qui a trait aux changements du score de l'état global/qualité de vie au fil du temps.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales de l'afatinib étaient comparables chez les volontaires en santé et les patients atteints de cancer, et aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'afatinib entre les patients ayant divers types de tumeurs solides de stade avancé. Étant donné que la biodisponibilité absolue de l'afatinib est inconnue, le volume de distribution et les valeurs de clairance doivent être interprétés avec prudence.

Absorption et distribution

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) de l'afatinib ont été atteintes 2 à 5 heures après l'administration. Par la suite, les concentrations plasmatiques d'afatinib diminuent de façon bi-exponentielle, ce qui suggère une cinétique d'élimination à deux compartiments.

La liaison moyenne de l'afatinib- $[^{14}\text{C}]$ à des protéines *in vitro* dans des échantillons de plasma est de 95,0 % et non saturable jusqu'à 500 nM. L'afatinib se distribue également dans les cellules sanguines. La liaison de l'afatinib à l'albumine sérique humaine (45 g/L) est modérée (79,6 %). La liaison de l'afatinib à 150 nM à la glycoprotéine alpha-1-acide (AGP) augmente avec la concentration de protéines, passant de 11,6 % à 0,1 g/L d'AGP à 90,6 % à 10 g/L d'AGP. Le volume de distribution était élevé après un traitement par une seule dose (1 940 L) et à l'état d'équilibre (2 770 L).

L'afatinib se lie de manière covalente à l'albumine sérique et à l'hémoglobine humaines.

Métabolisme et élimination

L'afatinib est peu métabolisé. Le métabolisme de l'afatinib dépend de réactions d'addition de Michael qui entraînent la formation d'adduits avec des protéines ou de petites molécules nucléophiles. Les réactions catalysées par les enzymes du CYP450 jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib chez l'humain.

Selon un essai avec de l'afatinib marqué au $[^{14}\text{C}]$, la principale voie d'excrétion de l'afatinib passe par les fèces (85,4 %); seulement 4,3 % du produit radiomarqué au $[^{14}\text{C}]$ a été excrété par les reins. Le composé d'origine représente 88 % de la radioactivité excrétée; au total 89,5 % de la radioactivité a été récupérée.

La demi-vie terminale de l'afatinib était de 21,4 heures après une dose unique et de 37,2 heures à l'état d'équilibre. Les moyennes géométriques globales de la clairance étaient comparables après un traitement par une seule dose (1 050 mL/min) et à l'état d'équilibre (898 mL/min).

Proportionnalité à la dose, accumulation et variabilité

La pharmacocinétique de l'afatinib n'est pas linéaire, l'augmentation de l'exposition étant un peu plus que proportionnelle à la dose (C_{\max} et $ASC_{0-\infty}$) entre 20 et 50 mg.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans les 8 premiers jours de traitement par GIOTRIF. Les moyennes géométriques globales du ratio d'accumulation aux doses de 10 à 100 mg étaient de 2,77 selon l' $ASC_{0-\infty}$ et de 2,11 selon la C_{max} . Les concentrations plasmatiques minimales d'afatinib sont demeurées stables pendant la période de traitement observée (jusqu'à 6 mois et plus).

Une variabilité inter-individuelle modérée à élevée des concentrations plasmatiques en fonction du temps a été observée à toutes les doses. Dans le groupe recevant la dose de 40 mg, le coefficient de variation géométrique allait de 50,8 % à 221 %. La variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques minimales d'afatinib allait de 22,2 % à 67,5 %.

Facteurs intrinsèques

L'influence de facteurs intrinsèques sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'afatinib a été examinée dans des analyses de pharmacocinétique de population au moyen des quelques données obtenues de plusieurs études de phase II et III. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique groupée de la population traitée par GIOTRIF en monothérapie, qui comportait 927 patients atteints de cancer, dont 764 avaient un CPNPC, sont résumés ci-dessous.

Les effets de l'âge, de la race, du sexe et du poids corporel sur l'exposition à l'afatinib ont été considérés comme dénués d'importance clinique.

Clairance de la créatinine (ClCr) : L'exposition à l'afatinib augmente en concomitance avec une baisse de la clairance de la créatinine (ClCr). Comparativement à des patients ayant une ClCr de 90 à 120 mL/min (pas d'insuffisance rénale), l'exposition ($ASC_{\tau,ss}$) à l'afatinib augmente de 20 % et de 40 % chez les patients dont la ClCr est de 90 à 60 mL/min (légère insuffisance rénale) ou de 59 à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée), respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de l'afatinib à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) augmentent également lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) diminue. Comparativement à des patients ayant une ClCr de 90 à 120 mL/min (pas d'insuffisance rénale), la $C_{max,ss}$ de l'afatinib augmente de 15 % et de 30 % chez les patients dont la ClCr est de 90 à 60 mL/min (légère insuffisance rénale) ou de 59 à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée), respectivement.

L'ampleur de l'effet individuel de l'indice fonctionnel ECOG, du taux de lactate déshydrogénase, du taux de phosphatase alcaline et des protéines totales n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Facteurs extrinsèques

L'état nutritionnel avait un effet statistiquement significatif sur l'exposition à l'afatinib et sur son absorption. L'administration de GIOTRIF après un déjeuner riche en lipides et en calories a réduit la C_{max} de 50 % et l' $ASC_{0-\infty}$ de 39 %. Le délai médian avant l'atteinte de la C_{max} était significativement plus long en présence d'aliments (6,90 h) qu'à jeun (3,02 h).

Populations particulières

L'exposition à une dose unique d'afatinib (50 mg) était semblable chez des volontaires en santé sans insuffisance hépatique et chez ceux qui souffraient d'insuffisance hépatique légère (classe A

de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Ces résultats concordent avec les analyses pharmacocinétiques de population, où aucun effet sur l'exposition à l'afatinib n'a été détecté chez des patients dont les résultats d'analyses de laboratoire clinique indiquaient la présence d'une insuffisance hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine).

Évaluation de la relation entre l'exposition et la réponse

Aucune tendance claire n'a été observée entre les concentrations plasmatiques minimales d'afatinib et la réponse objective. La gravité de la diarrhée et des éruptions cutanées (mesurée par les grades maximums des CTCAE) augmentait avec les concentrations plasmatiques minimales d'afatinib.

Interactions médicament–médicament

Transporteurs de médicament :

Glycoprotéine P (Pgp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

Effet de l'afatinib sur les substrats de la Pgp et la BCRP

Selon les données d'études *in vitro*, l'afatinib est un substrat et un inhibiteur modéré de la Pgp, ainsi qu'un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP.

Effet des inhibiteurs de la BCRP et des inhibiteurs et des inducteurs de la Pgp sur l'afatinib

Deux essais ont été réalisés pour examiner l'effet du ritonavir, un substrat et un inhibiteur de la Pgp ainsi qu'un inhibiteur de la BCRP, sur la biodisponibilité de l'afatinib.

Dans le premier essai, le ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 3 jours) a été administré 1 heure avant une dose unique de 20 mg de GIOTRIF, ce qui a entraîné une augmentation de l'exposition à l'afatinib de 38,5 % selon la C_{max} et de 47,6 % selon l' ASC_{0-z} . Le temps nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) d'afatinib n'a pas été modifié par le ritonavir; de même, les phases de distribution et d'élimination de l'afatinib n'ont pas été altérées. Dans le deuxième essai, le ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 3 jours) a été administré en même temps que GIOTRIF à 40 mg ou 6 heures après. L'exposition à l'afatinib n'a pas été substantiellement touchée par l'un ou l'autre de ces schémas posologiques.

L'effet de l'induction de la Pgp sur la pharmacocinétique de l'afatinib a été étudié avec la rifampicine, un puissant inducteur de la Pgp. Dans cet essai, un traitement préalable par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours) a entraîné une baisse de l'exposition à l'afatinib (une dose, 40 mg) de 21,6 % selon la C_{max} et de 33,8 % selon l' ASC_{0-z} .

L'effet de l'afatinib sur les substrats de la BCRP n'a pas été étudié *in vivo*.

Systèmes de transport pour le captage des médicaments

Les données obtenues *in vitro* sur les interactions médicamenteuses indiquent que l'afatinib est peu susceptible d'être un substrat ou un inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3.

Enzymes responsables du métabolisme des médicaments :

Enzymes du cytochrome P450 (CYP)

Effet des inducteurs et des inhibiteurs des enzymes du CYP sur l'afatinib

Les données obtenues *in vitro* indiquent que les interactions médicamenteuses avec l'afatinib faisant intervenir l'inhibition ou l'induction d'enzymes du CYP par des médicaments administrés en concomitance sont peu probables. Chez l'humain, il a été observé que les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouaient un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib est métabolisée par la FMO3. La N-déméthylation dépendante du CYP3A4 était trop faible pour être détectable quantitativement.

Effet de l'afatinib sur les enzymes du CYP

L'afatinib n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que GIOTRIF influence le métabolisme de médicaments dépendant des enzymes du CYP administrés en concomitance.

UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1)

Les données obtenues *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont peu probables.

Pharmacocinétique non clinique

Des études par autoradiographie quantitative du corps entier réalisées chez le rat après l'administration d'une dose par voie orale ont montré que la radioactivité due à l'afatinib-[¹⁴C] était rapidement et adéquatement distribuée dans la plupart des tissus sauf le SNC. La distribution de la radioactivité chez le rat pigmenté ressemblait à celle observée chez le rat albinos, sauf dans la rétine où la concentration de radioactivité était très élevée et presque constante jusqu'à 96 heures après l'administration. Dans une étude de la distribution tissulaire chez le rat mâle lors d'administrations répétées, les concentrations minimales dans le sang, le plasma et les tissus augmentaient avec le temps. Les facteurs d'accumulation se situaient entre 6,7 (cerveau) et 23,8 (peau). L'exposition du SNC était faible après une seule dose orale, mais une accumulation a été observée dans le cerveau après l'administration répétée d'afatinib.

PHARMACODYNAMIQUE

La signalisation aberrante par ErbB déclenchée par les mutations et/ou l'amplification de l'EGFR, l'amplification de HER2 et/ou la surexpression du ligand ou du récepteur de ErbB contribue au phénotype malin chez un sous-groupe de patients atteints de différents types de cancer.

Dans des modèles précliniques où la voie de ErbB est dérégulée, l'afatinib agissant seul bloque efficacement la signalisation par le EGFR et le récepteur HER2, entraînant ainsi l'inhibition de la croissance ou la régression tumorale dans des modèles de xénotransplante de cancer du poumon, du sein et de la tête et du cou. L'afatinib bloque efficacement la phosphorylation du domaine kinase

de l'EGFR de type sauvage ou de l'EGFR ayant la mutation activatrice L858R dans des essais *in vitro* de l'activité kinase. L'afatinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de CPNPC en culture qui surexpriment l'EGFR de type sauvage ou porteuses de la mutation activatrice L858R. L'afatinib inhibe également la prolifération de lignées cellulaires porteuses de la mutation de résistance T790M (EGFR L858R/T790M). Toutefois, les valeurs de CI_{50} dans les essais de l'activité kinase *in vitro* étaient 35 fois plus élevées lorsque la mutation T790M était présente (voir le [Tableau 9](#) ci-dessous).

Tableau 9 : Examen de l'activité kinase *in vitro* : Activité inhibitrice de l'afatinib sur l'EGFR de type sauvage et des EGFR mutants

Composé	Kinase	CI_{50} [nM]
Afatinib	EGFR de type sauvage	$1,05 \pm 0,08$
Afatinib	EGFR L858R	$0,30 \pm 0,18$
Afatinib	EGFR L858R/T790M	$10,5 \pm 0,70$

Les résultats des essais *in vitro* de l'activité kinase concordent avec ceux des essais cellulaires. La concentration efficace d'afatinib nécessaire pour l'inhibition à 50 % de la prolifération (CE_{50}) de cellules de CPNPC exprimant la mutation L858R était de 0,39 nM (H3255) comparativement à une $CE_{50} > 107$ nM dans des cellules exprimant le double mutant L858R/T790M de l'EGFR (H1975).

L'acquisition d'une mutation T790M secondaire est un mécanisme majeur de résistance acquise à l'afatinib, et le dosage génique de l'allèle renfermant la mutation T790M est en corrélation avec le degré de résistance *in vitro*. La mutation T790M est présente dans environ 50 % des tumeurs au moment de la progression de la maladie sous afatinib. Par conséquent, les inhibiteurs de la tyrosine-kinase ciblant la mutation T790M de l'EGFR peuvent être considérés comme une option thérapeutique subséquente.

Fonction cardiovasculaire : L'afatinib inhibe les courants dépendant du canal hERG (*human ether-à-go-go-related gene*) dans des cellules de mammifères (HEK 293) à une CI_{50} de 2,4 μ M (concentrations mesurées). L'afatinib n'altère pas la durée du potentiel d'action (DPA) dans des muscles papillaires isolés de cobaye, et l'afatinib administré par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 20 mg/kg à des porcs domestiques anesthésiés n'a pas produit d'effet notable sur les intervalles QT, QRS et PR de l'ECG.

La contractilité ventriculaire gauche (+VG dp/dt-max) diminue chez le porc domestique après des augmentations progressives de l'afatinib à 6,65 et à 20 mg/kg en perfusion intraveineuse. La baisse maximale de la contractilité était de 20 % à la plus forte dose. Des concentrations moyennes d'afatinib de 1 200 et de 7 110 nmol/L ont été observées à la fin de la perfusion des doses de 6,65 et de 20 mg/kg, respectivement.

TOXICOLOGIE

Toxicité chronique

Dans des études d'administration de doses répétées pendant une période allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le porc miniature, les principaux organes cibles de

la toxicité étaient la peau (changements dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions de l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le porc miniature) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Une atrophie épithéliale des voies respiratoires supérieures, de la prostate, des vésicules séminales, de l'utérus, du vagin et de la cornée a été observée dans l'une ou l'autre des espèces ou les deux, et résultait probablement de l'activité pharmacodynamique de l'afatinib. L'exposition générale totale (ASC) à la dose sans effet nocif observable (DSENO) chez les animaux était systématiquement plus faible que celle observée chez les patients (voir le [Tableau 10](#)). Le médicament s'est accumulé chez le rat et plus chez les mâles que chez les femelles.

Tableau 10 : Dose sans effet nocif observable (DSENO) d'afatinib dans les études d'administration de doses répétées chez le rat et le porc miniature, et comparaison de l'exposition générale à la DSENO à l'exposition humaine

Espèce, durée du traitement	DSENO (mg/kg/jour)	Rapport de l'ASC moyenne chez l'animal sur l'ASC humaine*
Rat, 4 semaines	4	0,41 (mâles); 0,29 (femelles)
Rat, 13 semaines	2	0,14 (mâles); 0,067 (femelles)
Rat, 26 semaines	1,5	0,16 (mâles); 0,052 (femelles)
Porc miniature, 4 semaines	1	0,058 (mâles); 0,049 (femelles)
Porc miniature, 13 semaines	0,5	0,013 (mâles); 0,0081 (femelles)
Porc miniature, 52 semaines	0,5	0,014 (mâles); 0,010 (femelles)

*Pour les données animales, l'ASC à la fin de la période de traitement a été utilisée. Pour les humains, les données à l'état d'équilibre dérivées des études pharmacocinétiques de la population traitée par 40 mg/jour d'afatinib ont été utilisées (C_{max} moyenne = 102 nmol/L, ASC moyenne = 1 893 nmol*h/L). Les différences entre les espèces animales et humaine au chapitre de la liaison aux protéines n'ont pas été prises en compte.

Toxicité pour la reproduction

L'effet de l'afatinib sur le développement embryo-fœtal a été évalué chez le rat et le lapin. Les effets notables comprenaient des avortements à la dose toxique pour la mère (lapin), des altérations squelettiques consistant en des ossifications incomplètes et/ou en l'absence d'ossification de certains éléments (rat), un poids fœtal réduit ainsi que des variations principalement viscérales et dermiques (lapin). Les expositions générales totales (ASC) dans ces études étaient inférieures à l'exposition attendue chez l'humain, tant chez le rat (0,4 fois) que chez le lapin (0,22 fois).

De l'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rats le jour 11 de la lactation a été excrété dans le lait des femelles. Les concentrations moyennes dans le lait 1 heure et 6 heures après l'administration étaient environ 80 et 150 fois plus élevées que les concentrations respectives dans le plasma.

Une étude menée chez des rats mâles et femelles par voie orale jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun effet notable sur la fertilité. L'exposition générale totale (ASC_{0-24h}) qui a pu être atteinte chez les rats mâles et femelles se situait dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients ou lui était inférieure (1,0 fois et 0,43 fois, respectivement).

Le développement prénatal et postnatal a été étudié chez le rat jusqu'aux doses maximales tolérées. Les effets étaient limités à une réduction du poids à la naissance et de la prise de poids corporel des petits; toutefois, les étapes du développement, la maturation sexuelle et la performance dans les évaluations comportementales n'ont pas été affectées. L'exposition générale totale (ASC_{0-24h}) maximale qui a pu être atteinte chez les rats femelles était inférieure à celle observée chez les patients (0,19 fois).

Fertilité

Les études toxicologiques non cliniques ont révélé des effets sur les organes de la reproduction. Dans une étude portant spécifiquement sur la fertilité chez le rat, on a observé une augmentation de la fréquence des faibles numérations ou de l'absence de spermatozoïdes à 6 mg/kg ou plus, bien que la fertilité globale n'ait pas été affectée. Chez les femelles, une légère baisse du nombre de corps jaunes a été observée à la dose maximale de 8 mg/kg.

Phototoxicité

Les études ont révélé que l'afatinib absorbait la lumière dans le spectre de la lumière solaire naturelle et ont mis en évidence un potentiel phototoxique dans l'essai d'absorption du rouge neutre par les cellules 3T3 (3T3 NRU) *in vitro*.

Génotoxicité

Une réponse minimale à l'afatinib a été observée dans une seule souche test d'un essai du pouvoir mutagène (Ames). Toutefois, aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a pu être mis en évidence dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* à des concentrations non cytotoxiques ainsi que dans le test du micronoyau de moelle osseuse *in vivo*, le test des comètes *in vivo* et une étude des mutations *in vivo* de 4 semaines par voie orale dans la souris Muta^{MC} Mouse.

RÉFÉRENCES

1. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE) (publish date: December 12, 2003). <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf> ; Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003, Publish Date: December 12, 2003 2003.
2. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-81.
3. Ionescu, D. N. Impact of the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology clinical practice guidelines for EGFR and ALK testing in lung cancer in Canada. *Curr Oncol*, Vol. 20, pp. 220-226 (2013).
4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
5. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, *et al.* Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3342-50.
6. Wu YL, Zhou C, Hu CP, *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22.
7. Yang JC, Wu YL, Schuler M, *et al.* Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51.
8. Solca F1, Dahl G, Zoephel A, *et al.* Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Nov;343(2):342-50.
9. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *Eur Respir Rev*. 2014 Mar 1;23(131):92-105.
10. James C-H Yang J, Sequist LV, Geater SL *et al.* Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16: 830–38

11. Sharma SV, Bell DW, Settleman J *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7:169-181.
12. Shen YC, Tseng GC, Yu CY *et al.* Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer* 2017;110:56-62.
13. O’Kane GM, Bradbury PA, Feld R *et al.* Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017: 109:137-144

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

PrGIOTRIF®
Afatinib, comprimés

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de GIOTRIF pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de GIOTRIF. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

GIOTRIF est utilisé pour traiter les personnes atteintes de certains types de cancer du poumon non à petites cellules qui se sont disséminés dans d'autres parties du corps.

Ces types comprennent :

- adénocarcinome avec mutation du gène EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique);
- cancer épidermoïde.

Comment agit ce médicament :

GIOTRIF agit en bloquant de façon permanente l'activité d'un groupe de protéines qui jouent un rôle dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Des études ont démontré que GIOTRIF peut ralentir la progression de la tumeur et, dans certains cas, prolonger la survie du patient.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'afatinib ou à l'un des autres ingrédients de GIOTRIF.

Ingrédient médicamenteux :

Afatinib (sous forme de dimaléate d'afatinib)

Ingrédients non médicinaux :

Silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, laque d'aluminium carmin d'indigo (seulement pour les comprimés de 40 mg et de 30 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate, talc et dioxyde de titane.

Présentation :

GIOTRIF est offert en 3 teneurs différentes :

- Les comprimés de 20 mg sont blancs à jaunâtres, ronds, biconvexes et biseautés;
- Les comprimés de 30 mg sont bleu foncé, ronds, biconvexes et biseautés;
- Les comprimés de 40 mg sont bleu pâle, ronds, biconvexes et biseautés.

Sur une face de ces comprimés est gravé le code « T20 », « T30 » ou « T40 ». L'autre face comporte le symbole de la compagnie

Boehringer Ingelheim, « BI ».

GIOTRIF est présenté en emballages de 1, 2 ou 4 sachets. Chaque sachet contient une plaquette alvéolée de 7 comprimés. Chaque plaquette alvéolée est emballée avec un déshydratant dans un sachet d'aluminium.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La prise de GIOTRIF se fait sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience avec les médicaments contre le cancer.

Votre médecin pourrait évaluer le statut mutationnel de votre tumeur.

GIOTRIF peut causer des réactions graves, voire la mort. Ces réactions peuvent comprendre :

- **Diarrhée;**
- **Perforation gastro-intestinale (un trou dans la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin);**
- **Éruption cutanée;**
- **Difficulté à respirer, toux et fièvre;**
- **Troubles du foie.**

AVANT d'utiliser GIOTRIF, vous devriez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez une intolérance au lactose ou aux produits laitiers;
- vous avez des antécédents d'inflammation pulmonaire (maladie pulmonaire interstitielle);
- vous avez des antécédents de sécheresse ou d'inflammation grave au niveau des yeux (kératite) ou utilisez des lentilles cornéennes;
- vous avez des problèmes de cœur;
- vous avez d'autres problèmes médicaux;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir étant donné que GIOTRIF pourrait être nocif pour l'enfant à naître;
- vous allaitez. GIOTRIF peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé;
- vous êtes une femme et avez un faible poids corporel (moins de 50 kg).

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez GIOTRIF. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception durant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement par GIOTRIF. Consultez votre médecin concernant les méthodes de contraception qui pourraient vous convenir.

Si vous devenez enceinte, avisez votre médecin immédiatement.

Évitez de vous exposer au soleil pendant la période où vous prenez GIOTRIF. Des éruptions cutanées ou de l'acné peuvent apparaître ou s'aggraver dans les zones exposées au soleil. Vous pourriez avoir plus facilement des coups de soleil, et ces derniers pourraient être plus graves. Pour vous aider à vous protéger de ces

problèmes de peau, portez des vêtements qui protègent votre peau, y compris votre tête, votre visage, vos mains, vos bras et vos jambes, et utilisez un écran solaire.

La prudence s'impose lorsque vous conduisez étant donné que certains effets secondaires peuvent affecter votre capacité à conduire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. GIOTRIF peut causer des interactions avec d'autres médicaments. Cela pourrait entraîner des effets secondaires graves.

Il est important de connaître les médicaments que vous prenez. Gardez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et/ou votre pharmacien chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament.

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des produits suivants :

- Antifongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole);
- Antibiotiques (p. ex., érythromycine);
- Médicaments pour traiter la tuberculose (p. ex., rifampicine);
- Médicaments pour traiter le VIH-sida et les infections virales (p. ex., nelfinavir, saquinavir);
- Inhibiteurs calciques (p. ex., vérapamil);
- Antiarythmiques (p. ex., quinidine, amiodarone);
- Anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital);
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer;
- Immunosuppresseurs (p. ex., tacrolimus);
- Statines utilisées pour réduire le taux de cholestérol;
- Millepertuis.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle est un comprimé de 40 mg par voie orale une fois par jour.

Si vous avez des problèmes graves avec vos reins, la dose initiale habituelle est de 30 mg par jour.

- Prenez le comprimé une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour.
- Prenez GIOTRIF à jeun au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de nourriture.
- Ne divisez pas et n'écrasez pas le comprimé.
- Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau.

Prenez toujours GIOTRIF en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdosage :

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

Omission de dose :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. S'il reste moins de 8 heures avant votre prochaine dose, omettez cette dose et prenez votre prochaine dose à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses de GIOTRIF en même temps.

Dose perdue :

Si vous vomissez après avoir pris GIOTRIF, NE prenez PAS une autre dose pour remplacer la dose perdue. Prenez simplement votre prochaine dose à l'heure prévue.

Ne prenez pas GIOTRIF pour traiter une affection pour laquelle le médicament n'a pas été prescrit. Ne donnez GIOTRIF à personne d'autre, même si cette personne souffre de la même maladie que vous.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, GIOTRIF peut comporter des effets secondaires.

Effets secondaires très fréquents (plus de 1 patient sur 10) :

- Diarrhée;
- Inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite);
- Infection du lit de l'ongle (périoronyxis);
- Perte d'appétit;
- Saignement de nez;
- Éruption cutanée;
- Éruptions cutanées ressemblant à de l'acné;
- Démangeaisons/irritation de la peau;
- Sécheresse de la peau.

Effets secondaires fréquents (moins de 1 patient sur 10) :

- Inflammation de la vessie, entraînant une sensation de brûlure lorsque vous urinez et un besoin urgent et fréquent d'uriner (cystite);
- Perte excessive d'eau corporelle (déshydratation);
- Faible taux de potassium sanguin;
- Perturbation ou perte du goût;
- Inflammation ou infection de la membrane tapissant les paupières (conjonctivite);
- Sécheresse des yeux;
- Écoulement nasal;
- Indigestion, douleur gastrique;
- Inflammation des lèvres;
- Rougeur, enflure et douleur sur la paume des mains et/ou la plante des pieds (syndrome d'érythrodysesthésie

- palmoplantaire);
- Spasme musculaire;
- Reins fonctionnant mal ou plus du tout;
- Fièvre ou température élevée;
- Perte de poids;
- Augmentation des enzymes du foie;
- Inflammation de la cornée;
- Inflammation ou cicatrisation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle);
- Troubles des ongles.

Veillez consulter un médecin sans délai si les signes et symptômes suivants se manifestent :

Diarrhée :

Consultez votre médecin avant de prendre GIOTRIF pour savoir quelle est la meilleure façon de maîtriser et d'atténuer les symptômes de diarrhée.

Votre médecin devrait vous prescrire un médicament pour traiter la diarrhée avant le début de votre traitement par GIOTRIF. Vous ne devez pas changer de médicament sans d'abord en discuter avec votre médecin. Vous devriez toujours avoir ce médicament à portée de la main.

Si vous souffrez de diarrhée, appelez votre médecin dès que possible.

La diarrhée doit être traitée dès son apparition. Prenez le médicament pour traiter la diarrhée conformément aux directives de votre médecin. Buvez beaucoup de liquide. Si vous ne buvez pas assez, vous pourriez souffrir de déshydratation et cela pourrait nuire à vos reins. Appelez votre médecin immédiatement si votre diarrhée s'aggrave.

Pour aider à maîtriser votre diarrhée, vous devriez modifier votre alimentation pour y inclure des bananes, du riz, de la compote de pommes et des rôties et augmenter votre consommation de liquides clairs. Votre consommation quotidienne de liquide devrait dépasser deux litres par jour (environ 8 verres de 250 mL) pour éviter la déshydratation. Certains de ces liquides devraient contenir du sucre ou du sel pour éviter que les taux sanguins de sucre ou de sel soient faibles. Il faut éviter les boissons contenant de la caféine. Fixez un rendez-vous de suivi avec votre médecin. Vous devriez éviter les aliments qui contiennent du lactose, ou qui sont gras, épicés, frits et difficiles à digérer.

Réactions cutanées :

Il est important de consulter un médecin pour une éruption cutanée aussitôt que vous la remarquez. Prenez les médicaments pour combattre vos éruptions cutanées en suivant exactement les directives de votre médecin. Consultez un médecin immédiatement si votre éruption cutanée s'aggrave (par exemple, peau qui pèle ou formation de cloques).

Maladie pulmonaire interstitielle :

Avisez votre médecin immédiatement si vous constatez une apparition ou une aggravation de symptômes pulmonaires, ou toute combinaison des symptômes suivants : difficulté à respirer ou essoufflement, toux et fièvre.

Problèmes de foie :

Avisez votre médecin immédiatement si vous présentez un des symptômes de problème de foie suivants au cours du traitement :

- votre peau ou le blanc de vos yeux devient jaune;
- vous vous sentez fatigué;
- votre urine devient foncée ou brune (couleur thé);
- vous avez des nausées ou des vomissements;
- vous avez une diminution de l'appétit;
- vous ressentez de la douleur à la partie droite de votre estomac;
- vous saignez ou avez des ecchymoses (bleus) plus facilement que la normale.

Problèmes avec vos yeux :

Avisez votre médecin immédiatement si vous présentez un des symptômes suivants au cours du traitement :

- douleur, enflure ou rougeur au niveau des yeux;
- vision trouble ou autres changements de la vision.

Périorionyx :

Il s'agit de l'apparition d'une région douloureuse, rouge et enflée autour de l'ongle, souvent au cuticule ou à l'endroit où se trouve une envie (« reculon ») ou une autre lésion. Ce problème peut être causé par une bactérie, une levure ou un champignon. Des changements de l'ongle peuvent se produire. Par exemple, l'ongle peut avoir l'air détaché, de forme anormale ou d'une couleur inhabituelle. Votre médecin vous prescrira le médicament approprié pour traiter vos ongles. Vous devriez prendre bien soin de votre peau. Il faut éviter de causer des lésions à vos ongles ou au bout de vos doigts. Vous devriez également éviter l'utilisation de produits chimiques forts tels que savon, détergent et produits pour les ongles. Gardez vos mains propres et sèches.

Stomatite :

Il s'agit d'une inflammation d'une région quelconque de la bouche, y compris de l'intérieur des joues, des gencives, de la langue, des lèvres et du palais. Votre médecin pourra vous conseiller sur la meilleure façon de traiter ce problème.

GIOTRIF peut affecter le fonctionnement de votre cœur et causer des résultats anormaux aux tests de sang. Votre professionnel de la santé surveillera votre cœur et vous fera passer des tests de sang. Ces tests seront effectués avant le début du traitement par GIOTRIF et périodiquement par la suite pendant le traitement. Le médecin en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Diarrhée		✓	
	Éruption cutanée		✓	
	Inflammation de la muqueuse de la bouche		✓	
	Infection du lit de l'ongle		✓	
Fréquent	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire		✓	
	Production d'urine faible ou nulle		✓	
	Inflammation de la cornée (douleur dans les yeux et détérioration ou perte de la vision)		✓	
	Inflammation des poumons (difficulté soudaine à respirer accompagnée de toux ou de fièvre)		✓	
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale (douleur abdominale intense, fièvre, nausées et vomissements)		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par GIOTRIF, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Garder à une température entre 15 et 30 °C.

N'ouvrir qu'un sachet à la fois et attendre que tous les comprimés de la plaquette alvéolée aient été pris avant d'ouvrir le sachet suivant.

Ranger la plaquette alvéolée dans son emballage original afin de la protéger de l'humidité et de la lumière.

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

Ne pas prendre GIOTRIF après la date d'expiration indiquée sur la plaquette alvéolée.

Ne pas oublier de retourner tous les comprimés GIOTRIF inutilisés à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur GIOTRIF :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 6 juin 2019