

**GEFTIFRA**

**FRAPHARMA**

Géfitinib 250 mg

---

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES**

## 1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

GEFTIFRA 250mg pelliculé comprimés

## 2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque tablette contient 250 mg de géfitinib.

Excipients avec connu effet :

Chaque tablette contient 163,5 mg de lactose (comme monohydraté). Chaque tablette contient 3,86 mg de sodium.

Pour le complet liste de excipients, voir section 6.1.

## 3. CLINIQUE PARTICULIERS

### 3.1 Thérapeutique les indications

GEFTIFRA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de métastatique non petit cellule poumon cancer (CPNPC) avec activation mutation de EGFR-TK (voir section 4.4).

### 3.2 Posologie et méthode de administration

Traitement avec GEFTIFRA devrait être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'anti-cancer thérapies.

## Posologie

La posologie recommandée d'GEFTIFRA est d'un comprimé à 250 mg une fois par jour. Si une dose est oubliée, cela devrait être pris comme bientôt comme le patient se souvient. Si il est moins que 12 heures à la suivante dose, le patient devrait ne pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

## *Pédiatrique population*

La sécurité et l'efficacité de GEFTIFRA chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Il n'existe pas d'utilisation pertinente du géfitinib dans la population pédiatrique dans l'indication de CPNPC.

*Hépatique déficience*

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C) due à une cirrhose ont augmentation des concentrations plasmatiques de géfitinib. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des effets indésirables. Les concentrations plasmatiques n'ont pas augmenté chez les patients présentant un taux élevé d'aspartate transaminase. (AST), alcalin phosphatase ou bilirubine exigible à foie métastases (voir section 5.2).

*Rénal déficience*

Non dose ajustement est requis dans les patients avec affaibli rénal fonction à créatinine autorisation > 20 ml/min. Seulement limité données sont disponible dans les patients avec créatinine autorisation  $\leq$  20 ml/min et prudence est informé dans ces les patients (voir section 5.2).

*Âgé*

Non dose ajustement est requis sur le base de patient âge (voir section 5.2).

*CYP2D6 pauvre métaboliseurs*

Non spécifique dose ajustement est recommandé dans les patients avec connu CYP2D6 pauvre métaboliseur génotype, mais ces les patients devrait être étroitement surveillé pour négatif événements (voir section 5.2).

*Dose ajustement exigible à toxicité*

Les patients présentant une diarrhée mal tolérée ou des effets indésirables cutanés peuvent être pris en charge avec succès par fournir une brève interruption du traitement (jusqu'à 14 jours) suivie du rétablissement de la dose de 250 mg (voir section 4.8). Pour les patients incapable à tolérer traitement après un thérapie interruption, géfitinib devrait être abandonné et un alternative traitement devrait être considéré.

Méthode de administration

Le comprimé peut être pris par voie orale avec ou sans nourriture, à peu près à la même heure chaque jour. La tablette peut être avalé entier avec un peu d'eau ou si l'administration de comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administré sous forme de dispersion dans l'eau (non gazéifiée). Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Sans en l'écrasant, le comprimé doit être déposé dans un demi-verre d'eau potable. Le verre doit être tourbillonné de temps en temps, jusqu'à ce que le comprimé soit dispersé (cela peut prendre jusqu'à 20 minutes). La dispersion doit être boire immédiatement après la dispersion complète (c'est-à-dire dans les 60 minutes). Le verre doit être rincé avec moitié un verre de l'eau, lequel devrait aussi être ivre. Le dispersion peut aussi être administré à travers un naso-gastrique ou gastrostomie tube.

### 3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à n'importe lequel de ses excipients répertoriés dans la section 6.1. Allaitement maternel (voir la section 4.6).

### 3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Lorsqu'on envisage l'utilisation de GEFTIFRA comme traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, il est important que l'évaluation de la tumeur tissulaire soit tentée pour tous les patients. Si un échantillon de tumeur n'est pas évaluable, alors l'ADN tumoral (ADNct) obtenu depuis un échantillon de sang (plasma) peut être utilisé.

Seuls des tests robustes, fiables et sensibles dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut de mutation des tumeurs ou de l'ADNct doivent être utilisés pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs (voir la section 5.1).

#### *Interstitielle pulmonaire (ILD)*

Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI), qui peut être aiguë au début, a été observée chez 1,3 % des patients recevant du géfitinib, et certains cas ont été

mortels (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent une aggravation En cas de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre, GEFTIFRA doit être interrompu et le patient devrait être rapidement enquêté. Si ILD est confirmé, GEFTIFRA devrait être abandonné et le patient traité de manière appropriée.

Dans un Japonais pharmacoépidémiologique cas contrôle étude dans 3 159 les patients avec CPNPC recevoir géfitinib ou chimiothérapie qui ont été suivis pendant 12 semaines, les facteurs de risque suivants développer une PID (que le patient ait reçu GEFTIFRA ou une chimiothérapie) identifié: fumeur, pauvre performance statut (PS  $\geq 2$ ), CT analyse preuve de réduit normale poumon ( $\leq 50\%$ ), diagnostic récent de CPNPC (< 6 mois), PID préexistante, âge avancé ( $\geq 55$  ans) et maladie cardiaque concomitante. Un risque accru d'ILD sous géfitinib par rapport à la chimiothérapie a été observé principalement au cours des 4 premières semaines de traitement (RC ajusté 3,8 ; IC à 95 % 1,9 à 7,7) ; après le relatif risque était inférieur (ajusté OU 2,5 ; 95% CI 1.1 à 5.8). Risque de mortalité parmi les patients OMS La PID développée sous GEFTIFRA ou par chimiothérapie était plus élevée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : tabagisme, tomodensitométrie montrant une réduction des poumons normaux ( $\leq 50\%$ ), une PID préexistante, un âge plus avancé ( $\geq 65$  ans) vieux), et extensif domaines adhérent à plèvre ( $\geq 50\%$ ).

*Hépatotoxicité et foie déficience*

Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris augmentations de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, bilirubine) ont été observés, se présentant rarement comme une hépatite (voir rubrique 4.8). Là avoir a été isolé rapports de hépatique échec lequel dans quelques cas dirigé à fatal résultats.

Donc, périodique foie fonction essai est recommandé. Géfitinib devrait être utilisé avec prudence dans le présence de modifications légères à modérées de la fonction hépatique. L'arrêt doit être envisagé si changements sont grave.

Avec facultés affaiblies foie fonction exigible à cirrhose a a été montré à plomb à augmenté plasma concentration de géfitinib (voir section 5.2).

*Interactions avec autre médicinal des produits*

CYP3A4 inducteurs peut augmenter métabolisme de géfitinib et diminuer géfitinib plasma concentration. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, la rifampicine, les barbituriques ou les préparations à base de plantes contenant du millepertuis/ *Hypericum perforatum*) peuvent réduire efficacité de le traitement et devrait être évité (voir section 4.5).

Chez les patients individuels présentant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6, un traitement par un puissant CYP3A4 inhibiteur pourrait plomb à augmenté plasma les niveaux de géfitinib. À initiation de traitement avec un

CYP3A4 inhibiteur, les patients devrait être étroitement surveillé pour géfitinib négatif réactions (voir section 4.5).

Des élévations du rapport international normalisé (INR) et/ou des événements hémorragiques ont été rapportés dans certains les patients prise warfarine ensemble avec géfitinib (voir section 4.5). Les patients prise warfarine et géfitinib concomitamment devrait être surveillé régulièrement pour changements dans prothrombine temps (PT) ou INR.

Médicaments provoquant une élévation significative et soutenue du pH gastrique, tels que la pompe à protons les inhibiteurs et les antagonistes  $h_2$  peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib et, donc, peut réduire efficacité. Antiacides si pris régulièrement fermer dans temps à administration de géfitinib peut avoir un similaire effet (voir sections 4.5 et 5.2).

Les données des essais cliniques de phase II, dans lesquels le géfitinib et la vinorelbine ont été utilisés de manière concomitante, indiquer que géfitinib peut exacerber le neutropénique effet de vinorelbine.

#### *Lactose*

GEFTIFRA contient lactose. Les patients avec rare héréditaire problèmes de galactose intolérance, total lactase carence ou glucose-galactose malabsorption devrait pas prendre ce médicinal produit.

*Sodium*

GEFTIFRA contient moins que 1 mmol (23 mg) de sodium par tablette, que est à dire il est essentiellement « sans sodium ».

*Plus loin précautions pour utiliser*

Les patients devrait être informé à chercher médical conseil immédiatement si ils expérience grave ou persistant diarrhée, nausée, vomissement ou anorexie comme ces peut indirectement plomb à déshydratation. Ces symptômes devrait être géré comme cliniquement indiqué (voir paragraphe 4.8).

Patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une kératite tels qu'aigus ou aggravés : œil inflammation, larmoiement, lumière sensibilité, flou vision, œil douleur et/ou rouge œil devrait être référé rapidement à un ophtalmologie spécialiste.

Si un diagnostic de ulcéreux kératite est confirmé, traitement avec géfitinib devrait être interrompu, et si les symptômes ne disparaissent pas, ou si les symptômes réapparaissent lors de la réintroduction du géfitinib, un traitement permanent arrêt devrait être considéré.

Dans un essai de phase I/II étudiant l'utilisation du géfitinib et de la radiothérapie chez des patients pédiatriques, avec de nouveaux diagnostiqué cerveau tige gliome ou incomplètement réséqué supratentorial malin gliome, 4 cas

(1 fatal) de Central Nerveux Système (SNC) hémorragies étaient signalé depuis

45 les patients inscrit. UN plus loin cas de SNC hémorragie a a été signalé dans un enfant avec un épendymome depuis un procès avec le géfitinib seul. Un risque accru d'hémorragie cérébrale chez les patients adultes atteints de CPNPC recevant géfitinib a pas a été établi.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients prenant du géfitinib. Dans la plupart des cas, c'est associé à d'autres facteurs de risque connus, y compris des médicaments concomitants tels que des stéroïdes ou AINS, sous-jacent histoire de GI ulcération, âge, fumeur ou intestin métastases à des sites de perforation.

### **3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction**

Le métabolisme du géfitinib s'effectue via l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (principalement) et via CYP2D6.

*Actif substance que peut augmenter géfitinib plasma concentration*

*Dans vitro études avoir montré que géfitinib est un substrat de p-glycoprotéine (Pgp). Disponible données faire passer suggérer n'importe lequel clinique conséquences à ce dans vitro découverte.*

Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du géfitinib. Administration concomitante avec de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, posaconazole, voriconazole,

protéase inhibiteurs, clarithromycine, télichromycine) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib. L'augmentation peut être cliniquement pertinente depuis négatif réactions sont en rapport à dose et exposition. Le augmenter pourrait être plus élevé chez les patients individuels présentant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6. Prétraitement avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 80 % de l'ASC moyenne du géfitinib chez volontaires sains. En cas de traitement concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP3A4, patient devrait être étroitement surveillé pour géfitinib négatif réactions.

Il n'existe aucune donnée sur un traitement concomitant par un inhibiteur du CYP2D6, mais des inhibiteurs puissants de ce cette enzyme pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de géfitinib chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 par à propos 2 fois (voir section 5.2). Si concomitant traitement avec un puissant CYP2D6 inhibiteur est initié, le patient devrait être étroitement surveillé pour négatif réactions.

*Actif substance que peut réduire géfitinib plasma concentration*

Les substances inductrices de l'activité du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme et diminuer le géfitinib. concentrations plasmatiques et réduisent ainsi l'efficacité du géfitinib. Médicaments concomitants qui induisent le CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis/ *Hypericum perforant*) devrait être évité. Prétraitement avec rifampicine (un puissant CYP3A4 inducteur) dans en bonne santé bénévoles réduit significatif géfitinib AUC par 83% (voir section 4.4).

Les substances qui provoquent une élévation significative et soutenue du pH gastrique peuvent réduire le taux plasmatique de géfitinib, concentrations et réduire ainsi l'efficacité du géfitinib. Des doses élevées d'antiacides à courte durée d'action peuvent avoir un effet similaire s'ils sont pris régulièrement à temps près de l'administration du géfitinib. Concomitante administration de géfitinib avec de la ranitidine à une dose ayant provoqué une élévation soutenue du pH gastrique  $\geq 5$  aboutit dans un réduit significatif géfitinib AUC par 47% dans en bonne santé bénévoles (voir section 4.4 et 5.2).

*Actif substance que peut avoir leur plasma concentration modifié par géfitinib* *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité d'inhibition du CYP2D6. Dans un essai clinique en patients, le géfitinib a été co-administré avec le métoprolol (un substrat du CYP2D6). Cela s'est traduit par une augmentation de 35 % augmentation de l'exposition au métoprolol. Une telle augmentation pourrait potentiellement être pertinente pour le CYP2D6 substrats à index thérapeutique étroit. Lorsque l'utilisation de substrats du CYP2D6 est envisagée en association avec le géfitinib, une modification de dose du substrat du CYP2D6 doit être envisagée en particulier pour des produits avec un étroit thérapeutique fenêtre.

Géfitinib inhibe le transporteur protéine BCRP *in vitro*, mais la clinique pertinence de ce découverte est inconnu.

*Autre potentiel interaction*

INR élévations et/ou saignement événements avoir a été signalé dans quelques les patients concomitamment pris warfarine (voir section 4.4).

**3.6 La fertilité, grossesse et lactation**Femmes de maternité potentiel

Femmes de maternité potentiel doit être informé pas à obtenir enceinte pendant thérapie.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du géfitinib chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré reproducteur toxicité (voir section 5.3). Le potentiel risque pour humains est inconnu. GEFTIFRA devrait pas être utilisé pendant grossesse sauf si clairement nécessaire.

Allaitement maternel

Il est pas connu si géfitinib est sécrété dans humain lait. Géfitinib et métabolites de géfitinib accumulés dans lait de allaitante les rats (voir section 5.3). Le géfitinib est contre-indiqué pendant allaitement maternel et donc allaitement maternel doit être abandonné alors que recevoir géfitinib thérapie (voir section 4.3).

### 3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Pendant traitement avec le géfitinib, asthénie a été signalé. Donc, les patients OMS expérience cesymptôme devrait être prudent quand conduite ou en utilisant Machines.

### 3.8 Indésirable effets

#### Résumé de le sécurité profil

Dans le mis en commun base de données depuis le ISEL, INTÉRÊT et JE PASSE phase III clinique essais

(2 462 patients traités par GEFTIFRA), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés, se produisant dans plus que 20% de le les patients, sont diarrhée et peau réactions (y compris éruption cutanée, acné, secpeau et prurit). Les effets indésirables surviennent généralement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles. Environ 8% de les patients avait un grave ADR (commun toxicité critères (CCT) grade 3 ou 4). Environ 3% de les patients arrêté thérapie exigible à un ADR.

Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI) est survenue chez 1,3 % des patients, souvent sévère (grade CTC 3-4). Casavec fatal résultats avoir a été signalé.

Tabulé liste de négatif réactions

Le profil de sécurité présenté dans le tableau 1 est basé sur le programme de développement clinique du géfitinib et post-commercialisation expérience. Négatif réactions avoir a été attribué à le fréquence catégories dans Tableau 1 lorsque cela est possible, sur la base de l'incidence de rapports d'événements indésirables comparables dans un ensemble de données regroupées à partir de le ISEL, INTÉRÊT et JE PASSE phase III clinique essais (2462 traités GEFTIFRA les patients).

Fréquences de occurrence de indésirable effets sont défini comme: très commun ( $\geq 1/10$ ); commun( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données).

Dans chaque fréquence regroupement, indésirable effets sont présenté dans commande de décroissant gravité. Tableau 1 Négatif réactions

<b>Négatif réactions par système organe classe et fréquence</b>		
Métabolisme et nutrition troubles	Très commun	Anorexie bénin ou modéré (CTC 1re année ou 2)
Œil troubles	Commun	Conjonctivite, blépharite, et sec œil*, principalement bénin (CCT grade 1)

	Rare	Cornéen érosion, réversible et parfois en association avec aberrant cil croissance Kératite (0,12%)
Vasculaire troubles	Commun	Hémorragie, tel comme épistaxis et hématurie
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles	Commun	Maladie pulmonaire interstitielle (1,3%), souvent sévère (grade CTC 3-4). Cas avec fatal résultats avoir a été signalé
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Diarrhée, généralement légère ou modéré (CCT grade 1 ou 2)
		Vomissements, principalement légers ou modéré (CCT grade 1 ou 2)
		Nausées, généralement légères (CTC grade 1)
		Stomatite, principalement bénin dans nature (CTC grade 1)
	Commun	Déshydratation, secondaire à diarrhée, nausée, vomissement ou anorexie
		Sec bouche*, principalement bénin (CCT grade 1)
		Pancréatite

---

	Rare	Gastro-intestinal perforation
Hépatobiliaire troubles	Très commun	Élévations en alanine l'aminotransférase, principalement bénin à modéré
	Commun	Élévations en aspartate l'aminotransférase, principalement bénin modérer
		Élévations de la bilirubine totale, principalement bénin à modéré
	Rare	Hépatite**
Peau et sous-cutané tissutroubles	Très commun	Réactions cutanées, principalement légères ou modéré (grade CTC 1 ou 2) éruption pustuleuse, parfois avec démangeaisons avec sec peau, y compris peau fissures, sur un érythémateux base

	Commun	Clou désordre
		Alopécie
		Réactions allergiques (1,1%), y compris angio-œdème et urticaire
	Rare	Palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome
		Conditions bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, Stevens Johnson syndrome et érythème multiforme
		Cutané vascularite
Rénal et urinaire troubles	Commun	Laboratoire asymptomatique élévations dans sang créatinine
		Protéinurie
		Cystite
	Rare	Hémorragique cystite
Troubles généraux et administration site conditions	Très commun	Asthénie, principalement bénin (CTC grade 1)
	Commun	Pyrexie

La fréquence des effets indésirables liés aux valeurs de laboratoire anormales est basée sur les patients présentant un changement depuis ligne de base de 2 ou plus CCT notes dans le pertinent laboratoire paramètres.

\*Cet effet indésirable peut survenir en association avec d'autres conditions de sécheresse (principalement des réactions cutanées) observées avecgéfitinib.

\*\*Ce comprend isolé rapports de hépatique échec lequel dans quelques cas dirigé à fatal

résultats.

*Interstitiel poumon maladie (ILD)*

Dans le INTÉRÊT procès, le incidence de ILD taper événements était 1,4% (dix) les patients dans le géfitinib groupe *versus* 1,1% (8) patients du groupe docétaxel. Un événement de type ILD a été mortel et s'est produit dans un patient recevoir géfitinib.

Dans le ISEL procès, le incidence de Type ILD événements dans le dans l'ensemble population était environ 1% dans les deux bras de traitement. La majorité des événements de type ILD signalés concernaient des patients d'origine asiatique. et l'incidence de l'ILD chez les patients d'origine asiatique recevant un traitement par géfitinib et un placebo était environ 3% et 4% respectivement. Un événement de type ILD a été mortel et s'est produit chez un patient recevoir placebo.

Dans un post-commercialisation surveillance étude dans Japon (3350 patients) le signalé taux de Type ILD événements dans les patients recevant du géfitinib étaient de 5,8 %. La proportion d'événements de type ILD avec une issue fatale était 38,6%.

Dans un essai clinique ouvert de phase III (IPASS) mené auprès de 1 217 patients comparant GEFTIFRA à carboplatine/paclitaxel pour point chimiothérapie comme Première ligne traitement dans choisi les patients avec avancé CPNPC en Asie, l'incidence des événements de type ILD était de 2,6 %

dans le groupe de traitement GEFTIFRA versus 1,4% sur le carboplatine/paclitaxel traitement bras.

#### Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système répertorié dans annexe V.

### **3.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en géfitinib. Cependant, lors des essais cliniques de phase I, un nombre limité de patients ont été traités avec des doses quotidiennes allant jusqu'à 1 000 mg. Une augmentation de fréquence et la gravité de certains effets indésirables a été observée, principalement de la diarrhée et des éruptions cutanées. Négatif les réactions associées à un surdosage doivent être traitées de manière symptomatique ; en particulier une diarrhée sévère doit être pris en charge selon les indications cliniques. Dans une étude, un nombre limité de patients ont été traités hebdomadaire avec des doses de 1 500 mg à 3 500 mg. Dans cette étude, l'exposition à GEFTIFRA n'a pas augmenté avec en augmentant dose, négatif événements étaient surtout bénin à modéré dans gravité, et étaient cohérent avec le connu sécurité profil de GEFTIFRA.

## 4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

### 4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: antinéoplasique agents, protéine kinase des inhibiteurs; ATC code: L01EB01

#### Mécanisme de action et pharmacodynamique effets

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur (EGFR [HER1; ErbB1]) ont été identifiés comme facteurs clés dans le processus de croissance et de prolifération cellulaire pour les cellules normales et cancéreuses. EGFR l'activation de la mutation au sein d'une cellule cancéreuse est un facteur important dans la promotion de la croissance des cellules tumorales, blocage de l'apoptose, en augmentant la production de angiogénique facteurs et faciliter le processus de métastase.

Géfitinib est un sélectif petit molécule inhibiteur de le épidermique croissance facteur récepteur tyrosine kinase et constitue un traitement efficace pour les patients atteints de tumeurs présentant des mutations activatrices de la tyrosine EGFR domaine kinase quelle que soit la ligne de thérapie. Aucune activité cliniquement significative n'a été démontrée chez les patients avec

connu EGFR mutation négative tumeurs.

Les mutations activatrices courantes de l'EGFR (délétions de l'exon 19 ; L858R) ont des données de réponse robustes soutenir la sensibilité au géfitinib ; par exemple un HR de survie sans progression (IC à 95 %) de 0,489 (0,336, 0,710) pour le géfitinib par rapport à la chimiothérapie double [WJTOG3405]. Les données de réponse au géfitinib sont plus clairsemé chez les patients dont les tumeurs contiennent les mutations les moins courantes ; les données disponibles indiquent que G719X, L861Q et S7681 sont sensibilisant mutations ; et T790M seul ou exon 20 insertions seul sont résistance mécanismes.

### *Résistance*

La plupart des tumeurs CPNPC présentant des mutations sensibilisantes de la kinase EGFR finissent par développer une résistance au Traitement GEFTIFRA, avec un délai médian de progression de la maladie de 1 an. Dans environ 60 % des cas, résistance est associé avec un secondaire T790M mutation pour lequel T790M ciblé EGFR ITK peut-être considéré comme un suivant doubler traitement option. Autre potentiel mécanismes de résistance que avoir a été rapportés après un traitement avec des agents bloquant le signal EGFR comprennent : des signaux de contournement tels que Amplification des gènes HER2 et MET et mutations PIK3CA. Passage phénotypique au poumon à petites cellules cancer a aussi a été signalé dans 5-10% de cas.

*Circulé Tumeur ADN (ADNct)*

Dans l'essai IFUM, le statut de mutation a été évalué dans des échantillons de tumeurs et d'ADNc dérivés du plasma, en utilisant le Écran Thera EGFR RGQ RAP trousse (Qiagen). Les deux ADNc et tumeur échantillons étaient évaluable pour 652 patients sur 1060 dépistés. Le taux de réponse objective (ORR) chez les patients qui ont été tumeur et mutation positive de l'ADNc était de 77 % (IC à 95 % : 66 % à 86 %) et chez ceux qui étaient atteints d'une tumeur seulement mutation positif 60% (95 % CI : 44% à 74 %).

**Tableau 2 Résumé de ligne de base mutation statut pour tumeur et ADNct échantillons dans tous filtrépatients évaluables pour les deux échantillons**

Mesure	Définition	IFUM taux % (IC)	IFU M N
Sensibilité	Proportion de tumeur M+ que sont M+ par ADNc	65,7 (55,8, 74.7)	105
Spécificité	Proportion de tumeur M- ça sont M- par ADNc)	99,8 (99,0, 100,0)	547

Ces données sont cohérent avec le pré-planifié exploratoire Japonais sous-groupe analyse dans JE PASSE (Aller à2012). Dans cette étude, l'ADNct dérivé du sérum et non du plasma a été utilisé pour l'analyse des mutations de l'EGFR. en utilisant le EGFR Mutation Test Trousse (DxS) (N= 86). Dans que étude, sensibilité était de 43,1%, spécificité était 100%.

Clinique efficacité et sécurité

*D'abord traitement de ligne*

L'étude randomisée de phase III IPASS de première intention a été menée chez des patients en Asie <sup>1</sup> atteints de (scène IIIB ou IV) CPNPC de adénocarcinome histologie OMS étaient ex-lumière les fumeurs (a cessé fumeur  $\geq 15$  années il y a et fumé  $\leq$  dix paquet années) ou jamais les fumeurs (voir Tableau 3).

<sup>1</sup> Chine, Hong Kong, Indonésie, Japon, Malaisie, Philippines, Singapour, Taïwan et Thaïlande.

~~Tableau 3 Efficacité résultats pour géfitinib contre carboplatine/paclitaxel~~  
depuis le JE PASSE étude

Population	N	Objectif	[5,3%, 16,1%]	Critère
		taux de		d'évaluation
		réponse et		principal
		95% CI pour		Progression
		différenc		gratuit survie
		e entre		(SSP) <sup>a,b</sup>
		traiteme		
		nts <sup>un</sup>		
Global	1217	43,0% contre		H
		32,2%		E

**GEFTIFRA**

Géfitinib 250 mg

---

**FRAPHARMA**

URE 0,74  
[0,65, 0,85]  
5,7 m contre 5,8 m  
p<0,0001

**Dans  
l'ensemble  
survie<sup>a,b</sup>**

HR 0,90  
[0,79, 1.02]  
18,8 m contre  
17,4 m  
p=0,1087

---

Population	N	Objectif taux de réponse et 95% CI pour différence entre traitements <sup>un</sup>	Critère d'évaluation principal Progression gratuit survie(SSP) <sup>a,b</sup>	Dans l'ensem ble survie <sup>a,b</sup>
EGF R mutation positive	26 1	71,2% contre 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48  [0,36, 0,64] 9.5 m contre 6.3 m p<0,0001	HR 1,00  [0,76, 1,33] 21.6 m contre 21.9 m
EGF R mutation négative	17 6	1,1% contre 23,5% [-32,5%, - 13,3%]	HEURE 2,85 [2.05, 3,98] 1,5 m contre 5.5 m p<0,0001	RH 1.18  [0,86, 1,63] 11.2 m contre 12.7 m
EGFR mutation- inconnu	78 0	43,3% contre 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68  [0,58 à 0,81] 6.6 m contre 5.8 m p<0,0001	HR 0,82  [0,70 à 0,96] 18.9 m contre. 17.2 m

<sup>une</sup> Valeurs présenté sont pour GEFTIFRA contre carboplatine/paclitaxel.

<sup>b</sup> « m » représente la médiane en mois. Les chiffres entre crochets correspondent à des intervalles de confiance à 95 % pour les ressources humaines. Numéro N de les patients randomisé.  
Risque RH rapport (danger ratios <1 service GEFTIFRA)

Les résultats en matière de qualité de vie différaient selon le statut de mutation de l'EGFR. En cas de mutation EGFR positive les patients, significativement plus traité GEFTIFRA les patients expérimenté un amélioration dans qualité de vie et poumon cancer symptômes contre. carboplatine/paclitaxel (voir Tableau 4).

**Tableau 4 Qualité de vie résultats pour géfitinib contre carboplatine/paclitaxel depuis le JE PASSE étude**

Population	N	FAIT-L QdV amélioration évaluer un %	LCS symptôme amélioration taux un %
Dans l'ensemble	115	(48,0% contre 40,8%) p=0,0148	(51,5% contre 48,5%) p=0,3037
EGFR mutation positive	259	(70,2% contre 44,5%) p<0,0001	(75,6% contre 53,9%) p=0,0003
EGFR mutation négative	169	(14,6% contre 36,3%) p=0,0021	(20,2% contre 47,5%) p=0,0002

Les résultats de l'indice de résultat des essais confirmaient

les résultats de FACT-L et de LCS.<sup>une</sup> Valeurs présentés

sont pour GEFTIFRA contre carboplatine/paclitaxel.

Numéro N de les patients évaluable pour qualité de vie

analyses

Qualité de vie de vie

FACT-L Fonctionnel évaluation de cancer

thérapie-poumon LCS Poumon cancer sous-

échelle

Dans l'essai IPASS, GEFTIFRA a démontré une SSP, un ORR, une qualité de vie et un soulagement des symptômes supérieurs sans différence significative dans la survie globale par rapport au carboplatine/paclitaxel chez les patients non traités auparavant les patients, avec localement avancé ou métastatique CPNPC, dont tumeurs hébergé activation mutation de le EGFR tyrosine kinase.

### *Prétraité les patients*

L'étude randomisée de phase III INTEREST a été menée chez des patients atteints de maladies localement avancées ou CPNPC métastatique qui avait déjà reçu une chimiothérapie à base de platine. Dans l'ensemble population, aucune différence statistiquement significative entre le géfitinib et le docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) n'a été observée. observé pour dans l'ensemble survie, progression gratuit survie et objectif réponse les taux (voir Tableau 5).

**Tableau 5 Efficacité résultats pour géfitinib contre docétaxel depuis le INTÉRÊT étude**

Population	N	Objectif réponse les taux et 95% CI pour différence entre traiteme nts <sup>un</sup>	Progression gratuit survie <sup>ab</sup>	Primaire point final dans l'ensemble survie <sup>ab</sup>
Dans l'ensemble	146 6	9,1% contre 7,6% [-1,5%, 4,5%]	RH 1.04 [0,93,1,18]  2.2 m contre 2.7 m p=0,4658	RH 1.020 [0,905, 1,150] <sup>c</sup>  7.6 m contre 8.0 m p=0,7332
EGFR mutation positive	44	42,1% contre 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49]  7.0 m contre 4.1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67]  14.2 m contre 16.6 m p=0,6043
EGFR mutation- négatif	253	6,6% contre 9,8% [-10,5%, 4,4%]	RH 1.24 [0,94,1,64]  1.7 m contre 2.6 m p=0,1353	RH 1.02 [0,78, 1,33]  6.4 m contre 6.0 m p=0,9131
Asiatiques <sup>c</sup>	323	19,7% contre 8,7% [3.1 %, 19,2%]	HR 0,83 [0,64,1,08]  2.9 m contre 2.8	RH 1.04 [0,80, 1,35]  10.4 m contre

Géfitinib 250 mg

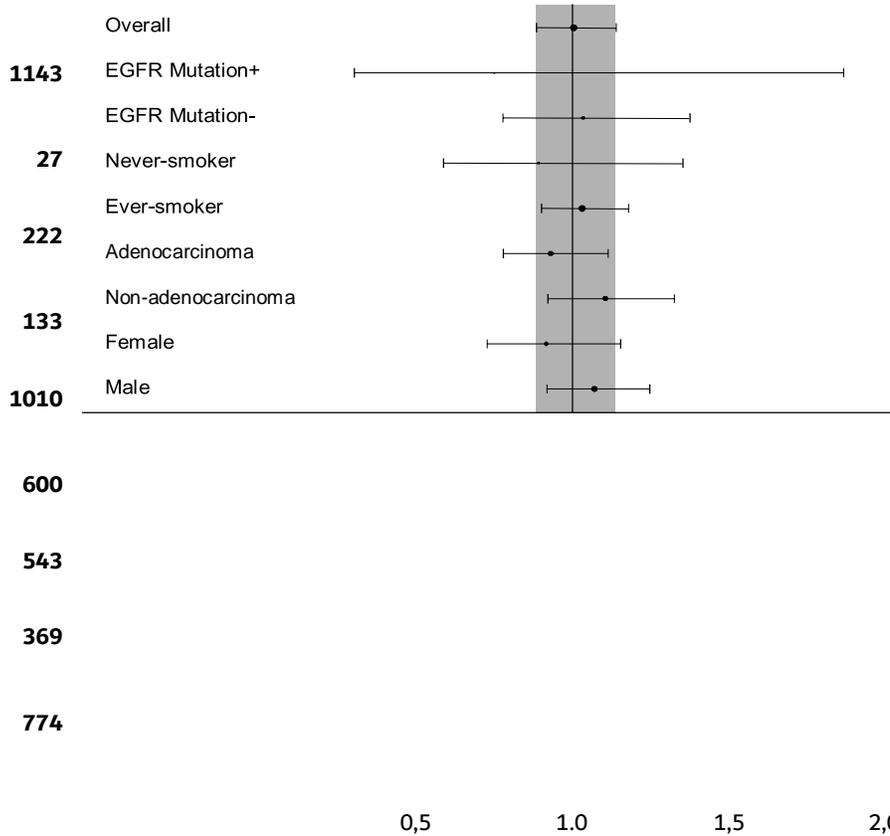
			m p=0,1746	12.2 m p=0,7711
Non-Asiatiques	114 3	6,2% contre 7,3% [-4,3%, 2,0%]	RH 1.12 [0,98, 1.28]	RH 1.01 [0,89, 1.14]
			2.0 m contre 2.7 m p=0,1041	6.9 m contre 6.9 m p=0,9259

- a Valeurs présentés sont pour GEFTIFRA contre docétaxel.
- b « m » représente la médiane en mois. Les chiffres entre crochets correspondent à un intervalle de confiance de 96 % pour la survie globale. HEURE dans le dans l'ensemble population, ou sinon 95% confiance intervalles pour HEURE
- c Intervalle de confiance entièrement inférieur à la marge de non-infériorité de 1,154 Numéro N de les patients randomisé.  
Risque RH rapport (danger ratios <1 service GEFTIFRA)

**Les figures 1 et 2 Efficacité résultats dans sous-groupes de non-asiatique les patients dans le INTÉRÊT étude (N les patients = Nombre de les patients randomisé)**

**Dans l'ensemble Survie**

**N les patients**



**Danger Rapport (Géfitinib contre Docétaxel) et 95% CI**

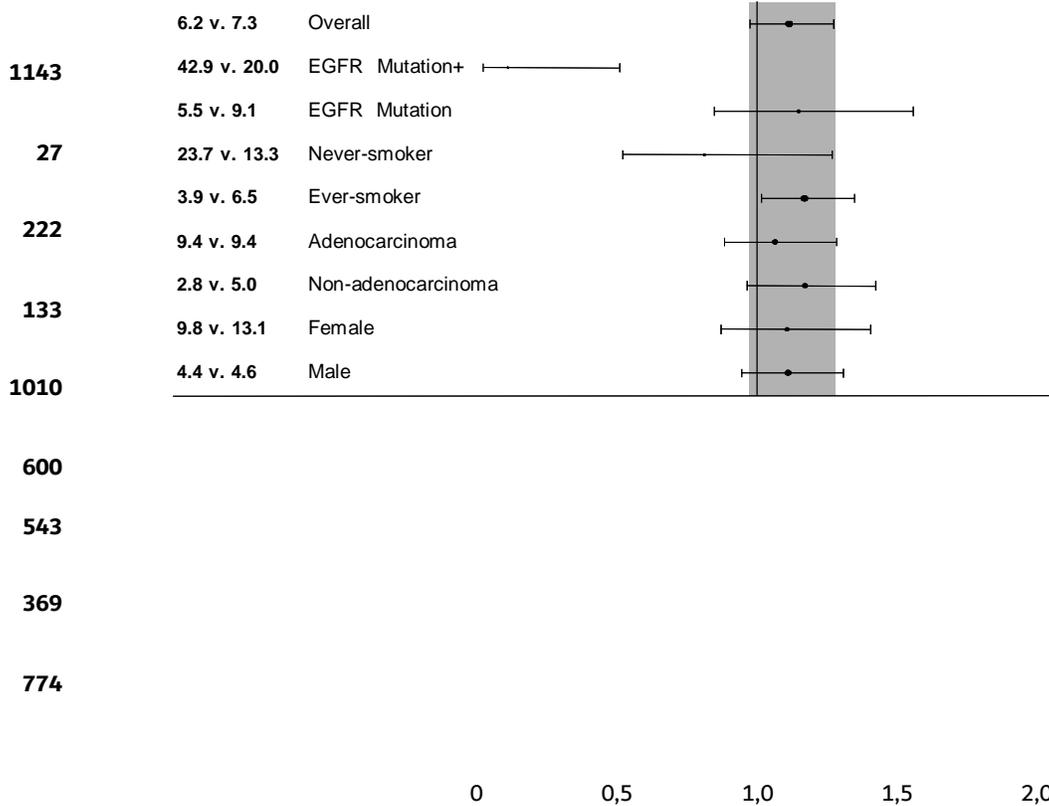
Non corrigé analyse PP population pour clinique facteurs

ITT population pour biomarqueur facteurs

**Sans progression Survie**

**ORR (%)**

**N patients géfitinib v. Docétaxel**



**Danger Rapport (Géfitinib contre Docétaxel) et 95% CI**

Non corrigé analyse EFR population

L'étude randomisée de phase III ISEL a été menée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé qui avaient reçu 1 ou 2 schémas de chimiothérapie antérieurs et étaient réfractaires ou intolérants à leur plus récent régime. Le géfitinib associé aux meilleurs soins de soutien a été comparé au placebo associé aux meilleurs soins de soutien. GEFTIFRA a fait pas prolonger survie dans le dans l'ensemble population. Survie résultats différait par fumeur statut et appartenance ethnique (voir Tableau 6).

**Tableau 6 Efficacité résultats pour géfitinib contre placebo depuis l'ISEL étude**

Population	N	Objectif réponse les taux et 95% CI pour différence entre traitements <sup>un</sup>	Temps à traitement échec <sup>ab</sup>	Primaire point final dans l'ensemble <sup>ABC</sup> de survie
Dans l'ensemble	169 2	8,0% contre 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92]  3.0 m contre 2.6 m p=0,0006	HEURE 0,89 [0,77,1,02]  5.6 m contre 5.1 m p=0,0871
EGF R mutation- positif	26	37,5% contre 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3.12]  10.8 m contre 3,8 m p=0,7382	HEURE NC  NR contre 4.3 m

Géfitinib 250 mg

EGF R mutation- négatif	189	2,6% contre 0% [-5,6%, 7,3%]	RH 1.10 [0,78, 1,56]	HEURE 1.16 [0,79, 1,72]
			2.0 m contre 2.6 m p=0,5771	3.7 m contre 5.9 m p=0,4449
Jamais fumeur	375	18,1% contre 0% [12,3 %, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72]	HR 0,67 [0,49, 0,92]
			5.6 m contre 2.8 m p<0,0001	8.9 m contre 6.1 m p=0,0124
Jamais fumeur	131 7	5,3% contre 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1.01]	HR 0,92 [0,79, 1.06]
			2.7 m contre 2,6 m p=0,0707	5.0 m contre 4.9 m p=0,2420
Asiatiques <sup>d</sup>	342	12,4% contre 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91]	HR 0,66 [0,48, 0,91]
			4.4 m contre 2.2 m p=0,0084	9.5 m contre 5.5 m p=0,0100
Non- Asiatiques	135 0	6,8% contre 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98]	HR 0,92 [0,80, 1.07]
			2.9 m contre 2.7 m p=0,0197	5.2 m contre 5.1 m p=0,2942

a Valeurs présentés sont pour GEFTIFRA contre placebo.

b « m » représente la médiane en mois. Les chiffres entre crochets correspondent à des intervalles de confiance à 95 % pour les ressources humaines.  
c Stratifié log-rank test pour dans l'ensemble; sinon barreur proportionnel dangers modèle

d L'origine ethnique asiatique exclut les patients d'origine indienne et fait référence à

l'origine raciale d'un groupe de patients et nonnécessairement leur lieu de naissance  
 Numéro N de les patients randomisé  
 NC Non calculé pour dans l'ensemble survie HEURE comme le  
 nombre de événements est aussi peuNR Non atteint  
 Risque RH rapport (danger ratios <1 service GEFTIFRA)

Le IFUM étude était un à un seul bras, multicentrique étude mené dans caucasien les patients (n=106) avecactivation, sensibilisant EGFR mutation positif CPNPC à confirmer que le activité de géfitinib est similaire dans les populations caucasiennes et asiatiques. L'ORR selon l'examen de l'investigateur était de 70 % etle médian PSF était 9.7 mois. Ces données sont similaire à ceux signalé dans le JE PASSE étude.

*EGFR mutation statut et clinique caractéristiques*

Les caractéristiques cliniques des personnes n'ayant jamais fumé, l'histologie de l'adénocarcinome et le sexe féminin ont étémontré à être indépendant prédicteurs de positif EGFR mutation statut dans un multivarié analyse de 786 patients de race blanche issus des études sur le géfitinib\* (voir Tableau 7). Les patients asiatiques ont également un taux plus élevé incidence de EGFR tumeurs à mutation positive.

**Tableau 7 Résumé de l'analyse de régression logistique multivariée pour identifier les facteurs qui indépendamment prédit pour le présence de EGFR mutation dans 786 caucasien les patients\***

**Facteurs qui prédit pour présence de EGFR mutation**

**Cotes de**                      **Positif prédictif**  
**v** valeur (9,5% de la  
**a** population globale  
**l** est EGFR mutation  
**e** positive (M+))  
**u**  
**p**  
  
**d**  
**e**  
**E**  
**G**  
**F**  
**R**  
**m**  
**u**  
**t**  
**a**  
**t**  
**i**  
**o**  
**n**

---

Fumeur état haut dans jamais	<0,0001	6,5 fois plus fumeurs que toujours fumeurs	28/70 (40%) des non- fumeurs sont M+47/716 (7%) de jamais les fumeurs sont M+
Histologie dans	<0,0001	4,4 fois plus haut adénocarcinome que dans non- adénocarcinome	63/396 (16%) des patients avec L'histologie de l'adénocarcinome est M+12/390 (3%) de les patients avec les histologies non adénocarcinomateuses sont M+40/235 (17%) des femmes sont M+ 35/551 (6%) de mâles sont M+
Sexe	0,0397	1,7 fois plus haut dans les femelles que mâles	

---

\*depuis le suivant études: INTÉRÊT, ISEL, INTACT 1&2, IDÉAL 1&2, INVITER

## 4.2 Pharmacocinétique propriétés

### Absorption

Après l'administration orale du géfitinib, l'absorption est modérément lente et le pic plasmatique les concentrations de géfitinib surviennent généralement 3 à

7 heures après l'administration. Moyenne absolue la biodisponibilité est de 59 % chez les patients cancéreux. L'exposition au géfitinib n'est pas significativement modifiée par l'alimentation. Dans un essai chez des volontaires sains où le pH gastrique était maintenu au-dessus de pH 5, l'exposition au géfitinib était réduit par 47%, probable exigible à affaibli solubilité de géfitinib dans le estomac (voir sections 4.4 et 4.5).

#### Distribution

Le géfitinib a un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de 1 400 l, ce qui indique une distribution étendue dans tissu. Plasma protéine obligatoire est environ 90 %. Géfitinib lie à sérum albumine et alpha 1-acide glycoprotéine.

*Dans vitro* données indiquer que géfitinib est un substrat pour le membrane

transport protéine P-gp. Biotransformation

*Dans* données *in vitro* indiquer que CYP3A4 et CYP2D6 sont le majeur P450 isozyme impliqué dans le oxydant métabolisme de géfitinib.

*Dans vitro* études avoir montré que géfitinib a limité potentiel à inhiber CYP2D6. Géfitinib montre Noneffets d' induction enzymatique dans les études animales et aucune inhibition significative ( *in vitro* ) de tout autre cytochrome P450 enzyme.

Géfitinib est largement métabolisé dans humains. Cinq métabolites avoir a été pleinement identifié dans déjectionset 8 métabolites dans plasma. Le majeur métabolite identifié était O-desméthyle le géfitinib, lequel est 14 fois moins puissant que géfitinib à inhibant EGFR stimulé cellule croissance et a Non inhibiteur effet sur la croissance des cellules tumorales chez la souris. Il est donc considéré comme peu probable qu'il contribue à la clinique activité de géfitinib.

Il a été démontré, *in vitro* , que la formation d'O-desméthyl géfitinib se fait via le CYP2D6. Le rôle de La clairance métabolique du géfitinib par le CYP2D6 a été évaluée dans un essai clinique chez des patients sains. volontaires génotypés pour le statut CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents, aucun niveau mesurable d'O-desméthyle du géfitinib ont été produits. Les niveaux d'exposition au géfitinib atteints à la fois dans le cadre du programme extensif et du les groupes de métaboliseurs lents étaient larges et se chevauchaient, mais l'exposition moyenne au géfitinib était de 2 fois plus élevé dans le groupe des métaboliseurs lents. Les expositions moyennes plus élevées qui pourraient

être obtenues en personnes avec Non actif CYP2D6 peut être cliniquement pertinent depuis négatif les effets sont en rapport à dose et exposition.

### Élimination

Géfitinib est excrété principalement comme métabolites via le fèces, avec rénal élimination de géfitinib et métabolites comptabilité pour moins que 4% de le administré dose.

Géfitinib total plasma autorisation est d'environ 500 ml/min et le signifier

Terminal demi-vie est

41 heures dans cancer les patients. Administration de géfitinib une fois tous les jours résultats dans 2- à 8 fois accumulation, avec des expositions à l'état d'équilibre obtenues après 7 à 10 doses. À l'état d'équilibre, le plasma circulant concentration sont typiquement entre tenu dans un 2- à 3 fois gamme sur le 24 heures dosage intervalle.

### *Spécial populations*

À partir des analyses des données pharmacocinétiques de population chez les patients atteints de cancer, aucune relation n'a été identifiée entre prédit état stable creux concentration et patient âge, corps poids, genre, appartenance ethnique ou créatinine dégage ment (au-dessus 20 ml/min).

### *Hépatique déficience*

Dans un phase de libération ouverte étude de libération dose géfitinib 250mg dans les patients avec bénin, modéré ou grave insuffisance hépatique due à une cirrhose (selon la classification de Child-Pugh), il y a eu une augmentation d'exposition dans tous les groupes par rapport aux témoins sains. Une augmentation moyenne de 3,1 fois de l'exposition à du géfitinib a été observée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Aucun des patients n'avait un cancer, tous avaient une cirrhose et certains avaient une hépatite. Cette augmentation de l'exposition peut avoir des conséquences cliniques pertinentes depuis que des expériences négatives ont été rapportées à dose et exposition à géfitinib.

Géfitinib a été évalué dans un essai clinique mené dans 41 patients avec des tumeurs solides et une fonction hépatique normale, ou modérée ou grave insuffisance hépatique (classifié selon les critères de toxicité de base commune pour l'AST, la phosphatase alcaline et la bilirubine) en raison de métastases hépatiques. Il a été montré qu'après l'administration quotidienne de 250 mg de géfitinib, le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre, le taux plasmatique total à l'état stable ( $C_{max,SS}$ ) et l'exposition à l'état stable ( $ASC_{24SS}$ ) étaient similaires pour les groupes avec une fonction hépatique normale et

modérément affaibli hépatique fonction. Données depuis 4 patients avec grave hépatique déficience exigible à foies métastases suggèrent que les expositions à l'état d'équilibre chez ces patients sont également similaires à celles des patients avec normale hépatique fonction.

#### 4.3 Préclinique sécurité données

Négatif réactions pas observé dans clinique études, mais vu dans animaux à exposition les niveaux similaire à leclinique exposition les niveaux et avec possible pertinence à clinique utiliser étaient comme suit :

- Cornéen épithélium atrophie et cornéen translucidités
- Rénal papillaire nécrose
- Hépatocellulaire nécrose et éosinophile sinusoidale macrophages infiltration

Les données provenant d'études non cliniques ( *in vitro* ) indiquent que le géfitinib a le potentiel d'inhiber la fonction cardiaque. processus de repolarisation du potentiel d'action (par exemple intervalle QT). L'expérience clinique n'a pas montré de lien causalassociation entre QT prolongement et géfitinib.

UN réduction dans femelle la fertilité était observé dans le rat à un dose de 20 mg/kg/jour.

Des études publiées ont montré que les souris génétiquement modifiées,

dépourvues d'expression de l'EGFR, présentent des défauts de développement, liés à l'immaturation épithéliale de divers organes, dont la peau, tractus gastro-intestinal et poumon. Lorsque le géfitinib a été administré à des rats au cours de l'organogenèse, il n'a eu aucun effet sur le développement embryofœtal à la dose la plus élevée (30 mg/kg/jour). Cependant, chez le lapin, il y avait une réduction du poids fœtal à 20 mg/kg/jour et au-dessus de. Il n'y avait pas de malformations induites par un composé dans les deux espèces. Quand administré à la rat tout au long de la gestation et de la parturition, il y avait une réduction de la survie à une dose de 20 mg/kg/jour.

Suivant l'administration orale de C-14 étiqueté géfitinib à des rats allaitants 14 jours post-partum, la concentration de radioactivité dans le lait était 11-19 fois plus élevée que dans le sang.

Géfitinib n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans chez le rat a donné lieu à une augmentation légère mais statistiquement significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez les rats mâles et femelles et des ganglions lymphatiques mésentériques hémangiosarcomes chez les rats femelles à la dose la plus élevée (10 mg/kg/jour) uniquement. Les adénomes hépatocellulaires ont également été observés au cours d'une étude de cancérogénicité de deux ans chez la souris, qui a démontré une faible incidence accrue de ce phénomène.

chez les souris mâles à la dose moyenne et chez les souris mâles et femelles à la dose moyenne. le le plus élevé dose. Le effets atteint statistique importance pour le femelle souris, mais pas pour le mâles. Aux doses sans effet, tant chez la souris que chez le rat, il n'y avait aucune marge d'exposition clinique. La clinique pertinence de ces découvertes est inconnu.

Le résultats de un *dans vitro* phototoxicité étude démontré que géfitinib peut avoir phototoxicitépotentiel.

## **5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS**

### **5.1 Liste de excipients**

#### *Tablette cœur*

Lactose monohydraté

Microcristallin cellulose

(E460) Croscarmellose

sodium Povidone (K29-

32) (E1201) Sodium

laurylsulfate

Magnésium stéarate

#### *Enrobage du*

*comprimé*

Hypromellose

Géfitinib 250 mg

---

(E464) Macrogol

300

Dioxyde de titane

(E171) Jaune fer

oxyde (E172) Rouge

fer oxyde (E172)

## **5.2 Incompatibilités**

Pas en vigueur.

## **5.3 Étagère vie**

4 années.

## **5.4 Spécial précautions pour stockage**

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

## **5.5 Nature et Contenu de récipient**

PVC/Aluminium perforé cloque contenant dix comprimés ou PVC/Aluminium non perforé cloque contenant dix comprimés.

Trois ampoules sont combiné avec un aluminium déjouer stratifié

suremballage dans un carton. Paquet taille de 30 pelliculé

comprimés. Pas tous paquet tailles peut être commercialisé.

### **5.6 Spécial précautions pour élimination**

N'importe lequel inutilisé médicinal produit ou déchets matériel devrait être disposé de dans conformité avec locale exigences.

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**
  
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS  
CONCERNANT FOURNIRET UTILISE**
  
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU  
COMMERCIALISATION AUTORISATION**
  
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS  
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

**A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

Médicinal produit sujet à limité médical ordonnance (Voir Annexe JE: Résumé de ProduitCaractéristiques, section 4.2).

**B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION**

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports (PSUR)**

La commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir soumettre PSUR pour ce produit dans conformité avec leexigences définies dehors dans le liste de syndicat référence Rendez-vous (EURD liste) fourni pour sous Article 107c(7) de Directif 2001/83/CE et publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir effectuer le requis pharmacovigilanceactivités et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du commercialisation autorisation

et n'importe lequel convenu subséquent mises à jour de le RMP.

Un mis à jour PGR devoir être soumis :

- À la demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations être reçu que peut plomb à un significatif changement à le bénéfice/risque profil ou comme le résultat deun important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

Si le Rendez-vous pour soumission de un PSUR et le mise à jour de un PGR coïncider, ils peut être soumis à lemême temps.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE**

**A. EMBALLER BROCHURE**

**Emballer brochure: Information  
pour le patient GEFTIFRA 250 mg  
pelliculé comprimés  
géfitinib**

**Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce médecine parce que il contient une information important pour toi.**

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leur panneaux de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe lequel possible côté effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

**Quoi est dans ce dépliant :**

1. Quoi GEFTIFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre GEFTIFRA
3. Comment à prendre GEFTIFRA
4. Possible côté effets

5. Comment à magasin GEFTIFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

## 1. **Quoi GEFTIFRA est et quoi il est utilisé pour**

GEFTIFRA contient le principe actif géfitinib qui bloque une protéine appelée « facteur de croissance épidermique ».récepteur' (EGFR). Ce protéine est impliqué dans le croissance et propagé de cancer cellules.

GEFTIFRA est utilisé à traiter adultes avec non petit cellule poumon cancer. Ce cancer est un maladie dans lequelmalin (cancer) cellules formulaire dans le tissus de le poumon.

## 2. **Ce que vous devez savoir avant de prendre GEFTIFRA**

### **GEFTIFRA**

- si toi sont allergique à géfitinib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié danssection 6, 'Quoi GEFTIFRA contient').
- si toi sont allaitement maternel.

### **Avertissements et précautions**

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise GEFTIFRA

- si toi avoir jamais avait n'importe lequel autre poumon problèmes.

Quelques poumon problèmes peut obtenir pire pendant traitement avec GEFTIFRA.

- si toi avoir jamais avait problèmes avec ton foie.

**Enfants et adolescents**

GEFTIFRA est pas indiqué dans enfants et adolescents sous 18 années.

**Autre médicaments et GEFTIFRA**

Dire ton médecin ou pharmacien si toi sont prise, avoir récemment pris, ou pourrait prendre n'importe lequel autre médicaments.

Dans particulier, dire ton médecin ou pharmacien si toi sont prise n'importe lequel de le suivant médicaments:

- Phénytoïne ou carbamazépine (pour épilepsie).
- Rifampicine (pour tuberculose).
- Itraconazole (pour fongique infections).
- Barbituriques (un taper de médecine utilisé pour dormir problèmes).
- À base de plantes remèdes contenant St Jean moût ( *Hypericum perforant* , utilisé pour dépression et anxiété).
- Pompe à protons des inhibiteurs, Antagonistes H<sub>2</sub> et antiacides (pour les ulcères, indigestion, brûlures d'estomac et à réduire acides dans le estomac).

Ces médicaments peut affecter le chemin GEFTIFRA travaux.

- Warfarine (un soi-disant oral anticoagulant, à prévenir sang caillots). Si toi sont prise un médecine contenant ce actif substance, ton médecin peut besoin à faire sang essais plus souvent.

Si n'importe lequel de le au-dessus de s'applique pour vous, ou si toi sont pas

bien sûr, vérifier avec ton médecin ou pharmacien avant je prends GEFTIFRA.

**Grossesse, allaitement maternel et la fertilité**

Parler à ton médecin avant prise de cette médecine si tu es enceinte, peut devenir enceinte ou allaitement maternel.

Il est recommandé d'éviter de tomber enceinte pendant le traitement par GEFTIFRA car GEFTIFRA pourrait nuire à ton bébé.

Né pas prendre GEFTIFRA si tu es allaitement maternel. C'est pour la sécurité de ton bébé.

**Conduite et en utilisant Machines**

Tu peux sentir faible pendant que tu prends le traitement avec l'essence. Si cela arrive, ne pas conduire ou utiliser n'importe quel outil ou Machines.

**GEFTIFRA contient du lactose**

Si ton médecin t'a informé d'une intolérance à certains sucres, contacte-le avant de prendre cette médecine.

**GEFTIFRA contient du sodium**

Cette médecine contient moins que 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

**3. Comment prendre GEFTIFRA**

Toujours prendre cette médecine exactement comme ton médecin t'a dit.

Vérifier avec ton médecin ou pharmacien si tu n'es pas sûr.

Géfitinib 250 mg

---

- Le recommandé dose est un 250 mg tablette par jour.
- Prendre le tablette à à propos le même temps chaque jour.
- Toi peut prendre le tablette avec ou sans nourriture.
- Ne prenez pas d'antiacides (pour réduire le niveau d'acide de votre estomac) 2 heures avant ou 1 heure après je prends GEFTIFRA.

Si vous avez du mal à avaler le comprimé, dissolvez-le dans un demi-verre d'eau plate (non gazeuse). Ne pas utiliser n'importe lequel autre liquides. Faire pas écraser le tablette. Tourbillon le eau jusqu'à le tablette a dissous. Ce peut prendre jusqu'à 20 minutes. Boire le liquide immédiatement. Pour vous assurer que vous avez bu tout le médecine, rincer le verre très Bien avec moitié un verre de eau et boire il.

### **Si toi prendre plus d'GEFTIFRA que toi devrait**

Si toi avoir pris plus comprimés que toi devrait, parler à un médecin ou pharmacien droit loin.

### **Si toi oublier prendre GEFTIFRA**

Quoi à faire si toi oublier à prendre un tablette dépend sur comment long il est jusqu'à ton suivant dose.

- Si il est 12 heures ou plus jusqu'à ton suivant dose: prendre le manqué tablette comme bientôt comme toi souviens-toi. Alors prendre le suivant dose comme habituel.
- Si il est moins que 12 heures jusqu'à ton suivant dose: sauter le manqué tablette. Alors prendre le suivant tablette à le habituel temps.

Faire pas prendre un double dose (deux comprimés à le même temps) à faire en haut pour un oublié dose.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin ou pharmacien.

#### **4. Possible côté effets**

Comme tous médicaments ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

**Dire ton médecin immédiatement si toi avis n'importe lequel de le suivant côté effets - toi peut besoin urgent médical traitement:**

- Allergique réaction (commun), particulièrement si symptômes inclure gonflé affronter, lèvres, langue ou gorge, difficulté à avaler, urticaire, ortie éruption cutanée et difficulté respiration.
- Essoufflement grave ou aggravation soudaine de l'essoufflement, éventuellement accompagné de toux ou de fièvre. Ce peut signifier que toi avoir un inflammation de le poumons appelé 'interstitiel poumon maladie'. Ce peut affecter à propos 1 dans 100 les patients prendre GEFTIFRA et peut être mettant la vie en danger.
- Grave peau réactions (rare) affectant grand domaines de ton corps. Le panneaux peut inclure rougeur, douleur, ulcères, ampoules et desquamation de la peau. Les lèvres, le nez, les yeux et les organes génitaux peuvent également être affecté.

- Déshydratation (fréquente) causée par une diarrhée grave ou prolongée, des vomissements (nausées), des nausées (sentiment malade) ou perte de appétit.
- Problèmes oculaires (peu fréquents), tels que douleur, rougeur, larmolement, sensibilité à la lumière, modifications vision ou incarné cils. Ce peut signifier que toi avoir un ulcère sur le surface de le œil (cornée).

**Dire ton médecin comme bientôt comme possible si toi avis n'importe lequel de le suivant côté effets:**

**Très commun : peut affecter plus que 1 dans 10 personnes**

- Diarrhée
- Vomissement
- Nausée
- Peau réactions tel comme un acnéique éruption cutanée, lequel est parfois qui démange avec sec et/ou fissuré peau
- Perte de appétit
- Faiblesse
- Rouge ou douloureux bouche
- Augmenter de un foie enzyme connu comme alanine aminotransférase dans un sang test; si aussi haut, ton médecin peut dire toi à arrêt prendre GEFTIFRA

**Commun: peut affecter en haut à 1 dans dix personnes**

- Sec bouche
- Sec, rouge ou qui démange yeux
- Rouge et douloureux paupières
- Clou problèmes
- Cheveux perte
- Fièvre
- Saignement (tel comme nez saigner ou sang dans ton urine)
- Protéine dans ton urine (montré dans un urine test)

- Augmentation de la bilirubine et de l'autre enzyme hépatique connue sous le nom d'aspartate aminotransférase dans un sang test; si aussi haut, ton médecin peut dire toi à arrêt prendre GEFTIFRA
- Augmenter de créatinine les niveaux dans un sang test (en rapport à rein fonction)
- Cystite (brûlant sensations pendant miction et fréquent, urgent besoin à uriner)

**Rare: peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes**

- Inflammation de le pancréas. Le panneaux inclure très grave douleur dans le supérieur partie de le estomac zone et grave des nausées et vomissement.
- Inflammation de le foie. Symptômes peut inclure un général sentiment de être indisposé, avec ousans ictère possible (jaunissement de la peau et des yeux). Cet effet secondaire est rare ; cependant, quelques les patients avoir décédé depuis ce.
- Gastro-intestinal perforation
- Réaction cutanée sur la paume des mains et la plante des pieds, notamment picotements, engourdissements, douleur, gonflement ou rougissant (connu comme palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome ou mainet pied syndrome).

**Rare: Peut affecter en haut à 1 dans 1000 personnes**

- Inflammation de le sang navires dans le peau. Ce peut donner le apparence de ecchymoses ou correctifs de éruption cutanée qui ne blanchit pas sur la peau.
- Hémorragique cystite (brûlant sensations pendant miction et fréquent, urgent besoin à uriner avec sang dans le urine).

**Rapports de côté effets**

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié dans annexe V. \_ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur le sécurité de ce médecine.

**5. Comment à magasin GEFTIFRA**

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

Faire pas utiliser ce médecine après le expiration date lequel est déclaré sur le carton, cloque et suremballer déjouer après EXP. Le expiration date fait référence à le dernier jour de que mois.

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou ménage déchets. Demander ton pharmacien comment à lancer loin des médicaments toi Non plus long utiliser. Ces mesures volonté aide à protéger le environnement.

**6. Contenu du pack et autres****Informations Quoi GEFTIFRA contient**

- Le actif substance est géfitinib. Chaque tablette contient 250 mg de géfitinib.
- Les autres composants (excipients) sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, povidone (K29-32) (E1201), laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose (E464), macrogol 300, titane dioxyde (E171), jaune fer oxyde (E172) et rouge fer oxyde (E172).