

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Géfitinib Mylan 250 mg, comprimés pelliculés

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

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de géfitinib.

Excipient à effet notable :

Chaque comprimé pelliculé contient 161 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés biconvexes, ronds et de couleur marron, d'une dimension d'environ 11,1 mm × 5,6 mm, avec un côté portant la mention « 250 » et un côté vierge.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Géfitinib Mylan est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK (voir rubrique 4.4).

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

Le traitement par Géfitinib Mylan doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La posologie recommandée de Géfitinib Mylan est d'un comprimé de 250 mg une fois par jour. Si une dose a été oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient. S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

*CYP2D6 métaboliseurs lents*

Aucun ajustement spécifique de dose n'est recommandé chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseurs lents connus, mais une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée (voir rubrique 5.2).

*Ajustement de la dose en fonction de la toxicité*

Les patients présentant une diarrhée mal tolérée ou des réactions cutanées indésirables peuvent être pris en charge efficacement par une courte interruption du traitement (jusqu'à 14 jours) suivie de sa reprise à la dose de 250 mg (voir rubrique 4.8). Pour les patients ne supportant pas le traitement après une interruption de la thérapie, le géfitinib doit être arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

## Populations particulières

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Géfitinib Mylan chez les enfants et chez les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée du géfitinib dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC.

### *Insuffisance hépatique*

Les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C) suite à une cirrhose présentent une augmentation des concentrations plasmatiques du géfitinib. Une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée. Les concentrations plasmatiques ne sont pas augmentées chez les patients qui ont une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des phosphatases alcalines ou de la bilirubine liées à des métastases hépatiques (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine  $> 20$  mL/min. Des données limitées sont disponibles chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\leq 20$  mL/min et une attention est requise chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### *Patients âgés*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge des patients (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

Gefitinib Mylan est par voie orale. Le comprimé peut être pris avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement à la même heure.

Le comprimé peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou si l'administration des comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée.

Sans l'écraser, le comprimé doit être mis dans un demi-verre d'eau. Le verre doit être remué de temps en temps jusqu'à dissolution du comprimé (cela peut prendre jusqu'à 20 minutes). La dispersion doit être bue immédiatement après dissolution totale (c'est-à-dire avant 60 minutes). Le verre doit être rincé en le remplissant à moitié d'eau qui doit aussi être bue. La dispersion peut être également administrée par sonde nasogastrique ou par sonde de gastrostomie.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

Lorsque l'utilisation de Géfitinib Mylan est envisagée en tant que traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que la mutation de l'EGFR à partir du tissu tumoral soit recherchée pour tous les patients. Si un échantillon de la tumeur n'est pas analysable, de l'ADN tumoral circulant (ADNct) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma) peut alors être utilisé.

Seul(s) un/des test(s) robuste(s), fiable(s) et sensible(s), ayant démontré son/leur habilité à déterminer le statut de la mutation de l'EGFR au sein de la tumeur ou de l'ADNct, doit(ven)t être utilisé(s) pour éviter les déterminations de faux négatifs ou de faux positifs (voir rubrique 5.1).

### *Affections pulmonaires interstitielles (API)*

Des affections pulmonaires interstitielles (API), qui peuvent être aiguës dès le début, ont été observées chez 1,3 % des patients traités par géfitinib, certains cas ont eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent une aggravation des symptômes respiratoires, tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Géfitinib Mylan doit être interrompu et le patient doit être examiné

rapidement. En cas de confirmation d'une API, le traitement par Géfitinib Mylan doit être arrêté et le patient pris en charge de manière appropriée.

Dans une étude pharmaco-épidémiologique japonaise de cas-témoins portant sur 3 159 patients ayant un CBNPC, sous géfitinib ou chimiothérapie, et suivis jusqu'à douze semaines, les facteurs de risque de survenue d'une API suivants (indépendamment du fait que le patient ait reçu du géfitinib ou une chimiothérapie) ont été identifiés : tabagisme, indice de performance faible ( $PS \geq 2$ ), des preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine ( $\leq 50\%$ ), diagnostic récent de CBNPC ( $< 6$  mois), pneumopathie interstitielle pré-existante, âge ( $\geq 55$  ans) et pathologie cardiaque associée. Une augmentation du risque d'API sous géfitinib par rapport à la chimiothérapie a été principalement observée durant les 4 premières semaines de traitement (OR ajusté 3,8 ; IC à 95 % compris entre 1,9 à 7,7) ; au-delà le risque relatif était plus faible (OR ajusté 2,5 ; IC à 95 % compris entre 1,1 à 5,8). Sous géfitinib ou chimiothérapie, le risque de mortalité chez les patients ayant développé une API est plus élevé chez ceux qui présentent les facteurs de risque suivants : tabagisme, preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine ( $\leq 50\%$ ), API pré-existante, âge ( $\geq 65$  ans), et des zones étendues adhérentes à la plèvre ( $\geq 50\%$ ).

#### *Hépatotoxicité et insuffisance hépatique*

Des anomalies du bilan hépatique (incluant des augmentations de lalanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la bilirubine) ont été observées, se présentant peu fréquemment sous forme d'hépatite (voir rubrique 4.8).

Il y a eu des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale. En conséquence, une surveillance régulière du bilan hépatique est recommandée. Le géfitinib devra être utilisé avec prudence en présence de modifications légères à modérées de la fonction hépatique. L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de modifications sévères.

Il a été observé qu'une insuffisance hépatique liée à une cirrhose entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de géfitinib (voir rubrique 5.2).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du géfitinib et réduire les concentrations plasmatiques du géfitinib.

Par conséquent, la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis/*Hypericum perforatum*) peut diminuer l'efficacité du traitement et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent, un traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du géfitinib. Au début d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables chez ces patients doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.5).

Une élévation de l'INR (International Normalised Ratio) et/ou des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez certains patients traités par la warfarine en association avec le géfitinib (voir rubrique 4.5). Chez les patients traités simultanément par la warfarine et le géfitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

Les médicaments qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique tels que les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib et, par conséquent, en diminuer l'efficacité. Les anti-acides pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de géfitinib peuvent avoir un effet similaire (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les données des études cliniques de phase II, avec utilisation concomitante du géfitinib et de vinorelbine, montrent que le géfitinib pourrait augmenter l'effet neutropéniant de la vinorelbine.

### *Lactose*

Géfitinib Mylan contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### *Précautions d'emploi complémentaires*

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical s'ils développent une diarrhée sévère ou persistante, des nausées, des vomissements ou une anorexie qui pourraient indirectement entraîner une déshydratation. Ces symptômes doivent être pris en charge selon l'état clinique (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou d'aggravation suggestifs d'une kératite tels que : inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou un œil rouge doivent être immédiatement adressés à un ophtalmologiste.

Si un diagnostic de kératite ulcéратive est confirmé, le traitement par le géfitinib doit être interrompu, et si les symptômes ne se résolvent pas ou si les symptômes réapparaissent à la réintroduction du géfitinib, un arrêt définitif devra être envisagé.

Dans une étude de phase I/II évaluant l'utilisation du géfitinib et de la radiothérapie dans une population pédiatrique, avec des patients nouvellement diagnostiqués avec une tumeur gliale cérébrale ou une tumeur gliale supratentorielle incomplètement réséquée, 4 cas (1 fatal) d'hémorragie du Système Nerveux Central (SNC) ont été rapportés parmi 45 enfants inclus. Dans le cadre d'une étude clinique avec géfitinib en monothérapie, un autre cas d'hémorragie du SNC a été observé chez un enfant souffrant d'un épendymome. Une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les patients adultes présentant un CBNPC et recevant du géfitinib n'a pas été établie.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients prenant du géfitinib. Dans la plupart des cas, elles étaient associées à d'autres facteurs de risque connus, incluant l'administration concomitante de médicaments tels que des stéroïdes ou des AINS, des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, l'âge, le tabagisme ou des métastases intestinales au niveau de la perforation.

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

Le métabolisme du géfitinib se fait via l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (principalement) et via le CYP2D6.

### *Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib*

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib est un substrat de la p-glycoprotéine (P-gp). Les données disponibles ne suggèrent pas d'impact clinique de ce résultat *in vitro*.

Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du géfitinib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (ex : kétocozaole, posacozaole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, téthromycine) peut augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib. L'augmentation peut avoir un effet clinique significatif puisque les effets indésirables sont liés à la dose et à la durée d'exposition. L'augmentation peut être plus élevée chez les patients avec un génotype métaboliseur lent du CYP2D6. Un traitement préalable avec l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) entraîne une augmentation de 80 % de l'aire sous la courbe moyenne du géfitinib chez les volontaires sains. Dans les situations d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables du géfitinib.

Il n'existe aucune donnée concernant un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP2D6, mais les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent entraîner une augmentation d'environ 2 fois des concentrations plasmatiques du géfitinib chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (voir rubrique 5.2). Si un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 est initié, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables.

*Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib*

Les substances qui ont une activité inductrice du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et, par conséquent, diminuer l'efficacité du géfitinib. Un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (ex : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis / *Hypericum perforatum*) doit être évité. Un traitement préalable avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) a entraîné une réduction de 83 % de l'aire sous la courbe moyenne chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Les substances qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et, par conséquent, diminuer l'efficacité du géfitinib. De fortes doses d'anti-acides à courte durée d'action pourraient entraîner le même effet en cas de prise régulière dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de géfitinib.

L'administration concomitante du géfitinib avec la ranitidine à une dose provoquant une élévation du pH gastrique  $\geq 5$  a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe moyenne de 47 % du géfitinib chez les volontaires sains (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Substances actives pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques altérées par le géfitinib*

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité à inhiber le CYP2D6. Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients, le géfitinib a été co-administré avec le métoprolol (substrat du CYP2D6). Cela a résulté en une augmentation de 35 % de l'exposition au métoprolol. Une telle augmentation pourrait potentiellement être significative pour les substrats du CYP2D6 avec un index thérapeutique étroit. Lorsque l'utilisation des substrats du CYP2D6 est envisagée en association avec le géfitinib, une modification de la dose du substrat du CYP2D6 doit être envisagée en particulier pour les produits présentant une fenêtre thérapeutique étroite.

*In vitro*, le géfitinib inhibe la protéine de transport BCRP, mais la signification clinique de ce résultat est inconnue.

*Autres interactions potentielles*

Une augmentation de l'INR et/ou des épisodes hémorragiques ont été décrits chez certains patients prenant de façon concomitante de la warfarine (voir rubrique 4.4).

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

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas être enceintes pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du géfitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Géfitinib Mylan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si indispensable.

Allaitement

Le passage de géfitinib dans le lait maternel est inconnu. Le géfitinib et ses métabolites s'accumulent dans le lait maternel chez la rate allaitante (voir rubrique 5.3). Le géfitinib est contre-indiqué en cas d'allaitement. De ce fait, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par le géfitinib (voir rubrique 4.3).

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

Des cas d'asthénie ont été rapportés au cours du traitement avec le géfitinib. Par conséquent, les patients présentant ce symptôme devront être prudents lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans les données poolées des études cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2 462 patients traités par géfitinib), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20 % des patients, sont une diarrhée et des réactions cutanées (incluant éruption cutanée, acné, sécheresse cutanée et prurit). Les effets indésirables se manifestent habituellement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles.

Environ 8 % des patients ont développé un effet indésirable sévère (Common Toxicity Criteria (CTC), grade 3 ou 4).

Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement suite à un effet indésirable.

Des affections pulmonaires interstitielles (API), souvent sévères (CTC grade 3 ou 4), sont survenues chez 1,3 % des patients. Des cas avec évolution fatale ont été rapportés.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 est issu du programme de développement clinique du géfitinib et de l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables ont été classés par catégorie de fréquence dans le tableau 1 dans la mesure du possible sur la base de l'incidence d'effets indésirables comparables rapportés dans la base de données regroupant les études cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2 462 patients traités par géfitinib).

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent (de  $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ) ; rare (de  $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 – Réactions indésirables**

<b>Effets indésirables par systèmes d'organes et fréquence</b>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2).
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire*, généralement d'intensité légère (CTC grade 1).
	Peu fréquent	Érosion de la cornée, réversible et parfois en association avec une croissance aberrante des cils. Kératite (0,12 %)
Affections vasculaires	Fréquent	Hémorragie, telle qu'épistaxis ou hématurie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Affections pulmonaires interstitielles (1,3 %), parfois grave (CTC grade 3 ou 4). Des cas avec évolution fatale ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, principalement légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2).
		Vomissements, généralement d'intensité légère (CTC grade 1 ou 2).
		Nausées, généralement d'intensité légère (CTC grade 1).
		Stomatite, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1).
	Fréquent	Déshydratation secondaire à la diarrhée, aux nausées, aux vomissements ou à l'anorexie.
		Bouche sèche*, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1).
	Peu fréquent	Pancréatite
		Perforation gastro-intestinale
	Très fréquent	Augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), essentiellement légères à modérées.
	Fréquent	Augmentations de l'aspartate aminotransférase (ASAT), essentiellement légères à modérées.
		Augmentations de la bilirubine totale, essentiellement légère à modérée.
	Peu fréquent	Hépatite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Réactions cutanées, principalement légères ou modérées (CTC grade 1 ou 2), éruption pustuleuse, parfois associées à des démangeaisons et une sécheresse cutanée, des fissures cutanées ou une base erythémateuse.
	Fréquent	Affections unguérales
		Alopécie
		Réactions allergiques (1,1 %), dont l'angioédème et l'urticaire.
	Peu fréquents	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
	Rare	Eruptions bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et l'érythème polymorphe.
		Vasculite cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation asymptomatique de la créatininémie
		Protéinurie
		Cystite
	Rare	Cystite hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, principalement légère (CTC grade 1).
	Fréquent	Fièvre

La fréquence des réactions indésirables à un médicament concernant des anomalies biologiques correspond à des patients ayant connu une modification supérieure à 2 grades CTC pour un paramètre donné.

\* Cet effet indésirable peut se produire en association à d'autres types de sécheresses (principalement des réactions cutanées) observées sous géfitinib.

\*\* Cela inclut des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale.

#### *Affections pulmonaires interstitielles (API)*

Dans l'étude INTEREST, l'incidence rapportée des événements de type API était de 1,4 % (10 patients) dans le groupe géfitinib versus 1,1 % (8 patients) dans le groupe docétaxel. Un événement de type API a eu une issue fatale chez un patient ayant reçu du géfitinib.

Dans l'étude ISEL l'incidence des événements de type API dans la population globale de l'étude était approximativement de 1 % dans les deux bras de traitement. La majorité des événements de type API a été rapportée chez des patients d'origine asiatique et l'incidence des API chez ces patients recevant du géfitinib ou le placebo était d'environ 3 % et 4 % respectivement. Un événement de type affection pulmonaire interstitielle d'évolution fatale est survenu chez un patient sous placebo.

Dans une étude japonaise de surveillance post-commercialisation (3 350 patients), le taux rapporté des événements de type affection pulmonaire interstitielle était de 5,8 % chez des patients recevant du géfitinib. La proportion des événements de type API avec issue fatale était de 38,6 %.

Dans une étude clinique de phase III en ouvert (IPASS) chez 1 217 patients, comparant le géfitinib à une double chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel en première ligne de traitement chez des patients avec un cancer bronchique avancé non à petites cellules en Asie, l'incidence des événements de type API était de 2,6 % dans le bras traité par géfitinib contre 1,4 % dans le bras carboplatine/paclitaxel.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage du géfitinib. Toutefois, lors d'études cliniques de phase I, un nombre limité de patients a reçu des doses journalières pouvant atteindre 1 000 mg. Une augmentation de la fréquence et de la sévérité de certains effets indésirables a été observée, essentiellement diarrhée et éruption cutanée. Les effets indésirables associés à un surdosage devront être traités symptomatiquement, en particulier la diarrhée sévère sera prise en charge en fonction des signes cliniques. Dans une étude, un nombre limité de patients ont été traités hebdomadairement avec des doses de 1 500 mg à 3 500 mg. Dans cette étude, l'exposition au géfitinib n'a pas augmenté avec l'augmentation de la dose, les événements indésirables étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée et en accord avec le profil de sécurité connu du géfitinib.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EB01

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur (EGFR [HER1 ; ErbB1]) ont été identifiés comme des facteurs importants dans le processus de croissance cellulaire et de prolifération des cellules normales et cancéreuses. La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant le développement de métastases.

Le géfitinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR, quelle que soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

Les mutations activatrices de l'EGFR les plus fréquentes (délétions dans l'exon 19 ; L858R) confèrent des données de réponses robustes étayant 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 une double chimiothérapie [WJTOG3405]. Les données de réponse du géfitinib sont plus rares chez les patients dont les tumeurs présentent les mutations les moins fréquentes. Les données disponibles indiquent que les mutations G719X, L861Q et S768I ont un effet sensibilisant, et que la mutation T790M seule ou des insertions dans l'exon 20 seules sont des mécanismes de résistance.

#### *Résistance*

Dans le CBNPC, la plupart des tumeurs qui présentent des mutations EGFR kinase activatrices vont développer une résistance au traitement par géfitinib, avec un temps médian jusqu'à progression de la maladie d'une durée d'un an. Dans environ 60 % des cas, la résistance est associée à l'apparition d'une mutation secondaire : T790M pour laquelle un traitement par les ITK EGFR ciblant cette mutation peut être envisagé comme possibilité de ligne de traitement suivante. Les autres mécanismes potentiels de résistance qui ont été rapportés après le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR incluent : contournement du signal, tel que les amplifications de gène HER2 et MET et les mutations PIK3CA. Un changement phénotypique en cancer du poumon à petites cellules a aussi été rapporté dans 5 à 10 % des cas.

#### *ADN tumoral circulant (ADNct)*

Dans l'étude IFUM, le statut de la mutation a été évalué sur des échantillons de tumeur et d'ADNct obtenus à partir du plasma, en utilisant le kit TheraScreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Des échantillons provenant à la fois d'ADNct et de tumeur ont été analysables pour 652 patients sur les 1 060 sélectionnés. Le taux de réponse objective (RO) de ces patients porteurs d'une tumeur et positifs à la mutation ctDNA était de 77 % (IC à 95 % : 66 % à 86 %) et chez ceux dont seule la tumeur était positive à la mutation, ce taux était de 60 % (IC à 95 % : 44 % à 74 %).

**Tableau 2 – Résumé du statut de mutation initial pour la tumeur et échantillons ctDNA pour tous les patients étudiés, dont les deux échantillons étaient évaluables.**

Mesure	Définition	Taux IFUM % (IC)	IFUM N
Sensibilité	Proportion des tumeurs M+ étant M+ par ctDNA	65,7 (55,8 ; 74,7)	105
Spécificité	Proportion des tumeurs M étant M par ctDNA)	99,8 (99,0 ; 100,0)	547

Ces données sont cohérentes avec l'analyse exploratoire prévue dans les sous-groupes de patients Japonais dans l'étude IPASS (Goto 2012). Dans cette étude, l'ADNct obtenu à partir du sérum, et non à partir du plasma, a été utilisé pour l'analyse de la mutation de l'EGFR à l'aide du kit EGFR Mutation Test (DxS) (N = 86). Dans cette étude, la sensibilité était de 43,1 %, et la spécificité de 100 %.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Première ligne de traitement*

L'étude clinique randomisée IPASS de phase III en première ligne a été réalisée en Asie<sup>1</sup> chez des patients présentant un CBNPC avancé (stade IIIB ou IV), avec une histologie de type adénocarcinome, anciens fumeurs légers (arrêt ≥ 15 ans et ≤ 10 paquets-années) ou n'ayant jamais fumé (voir tableau 3).

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

**Tableau 3 – Résultats de l’efficacité de l’étude IPASS comparant géfitinib et carboplatine/paclitaxel**

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95 % pour la différence entre les traitements <sup>a</sup>	Critère principal, survie sans progression (SSP) <sup>a,b</sup>	Survie globale <sup>a,b</sup>
Total	1 217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65 ; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79 ; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p = 0,1087
EGFR Mutation positive	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36 ; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76 ; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR Mutation négative	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05 ; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86 ; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR Mutation inconnue	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 à 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 à 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Les données fournies comparent géfitinib à carboplatine/paclitaxel.

b « m » correspond à la médiane en mois. Les nombres entre crochets correspondent à l’intervalle de confiance à 95 % .

N Nombre de patients randomisés.

HR « Hazard ratio » (« hazard ratio » < 1 en faveur de géfitinib)

Les résultats de qualité de vie diffèrent selon le statut de la mutation de l’EGFR. Chez les patients avec mutation de l’EGFR, les patients traités par géfitinib ont une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes du cancer pulmonaire versus carboplatine/paclitaxel (voir tableau 4).

**Tableau 4 – Résultats de qualité de vie de l’étude IPASS comparant géfitinib et carboplatine/paclitaxel**

Population	N	Taux d’amélioration de la QdV FACT L <sup>a</sup> %	Taux d’amélioration des symptômes LCS <sup>a</sup> %
Total	1 151	(48,0 % vs 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p = 0,3037
EGFR Mutation positive	259	(70,2 % vs 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p = 0,0003
EGFR Mutation négative	169	(14,6 % vs 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p = 0,0002

Les résultats de l’indice des résultats de l’étude confortent les résultats FACT L et LCS.

a Les valeurs présentées correspondent à la comparaison entre géfitinib et carboplatine/paclitaxel.

N Nombre de patients évaluables pour les analyses sur la qualité de vie.

QdV Qualité de vie

FACT L Évaluation fonctionnelle du traitement du cancer du poumon (Functional assessment of cancer therapy lung).

LSC Sous-échelle du cancer du poumon (Lung cancer subscale).

Dans l’étude IPASS, le géfitinib a démontré une supériorité sur la SSP, le taux de RO, la QdV et le soulagement symptomatique sans différence significative pour la survie globale par rapport au carboplatine/paclitaxel chez des patients non préalablement traités, présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentaient des mutations activatrices de la tyrosine kinase de l’EGFR.

*Patients préalablement traités*

L'étude clinique randomisée de phase III INTEREST a été conduite chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans la population totale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le géfitinib et le docétaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective (voir tableau 5).

**Tableau 5 – Résultats de l'efficacité de l'étude INTEREST comparant géfitinib et docétaxel**

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95 % pour la différence entre les traitements <sup>a</sup>	Survie sans progression <sup>a,b</sup>	Critère principal, survie globale <sup>a,b</sup>
Total	1 466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 % ; 4,5 %]	HR 1,04 [0,93 ; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m $p = 0,4658$	HR 1,020 [0,905 ; 1,150] 7,6 m vs 8,0 m $p = 0,7332$
EGFR Mutation positive	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05 ; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m $p = 0,0012$	HR 0,83 [0,41 ; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m $p = 0,6043$
EGFR Mutation négative	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94 ; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m $p = 0,1353$	HR 1,02 [0,78 ; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m $p = 0,9131$
Asiatiques <sup>c</sup>	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64 ; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m $p = 0,1746$	HR 1,04 [0,80 ; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m $p = 0,7711$
Non asiatiques	1 143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 % ; 2,0 %]	HR 1,12 [0,98 ; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m $p = 0,1041$	HR 1,01 [0,89 ; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m $p = 0,9259$

a Les données fournies comparent géfitinib à docétaxel.

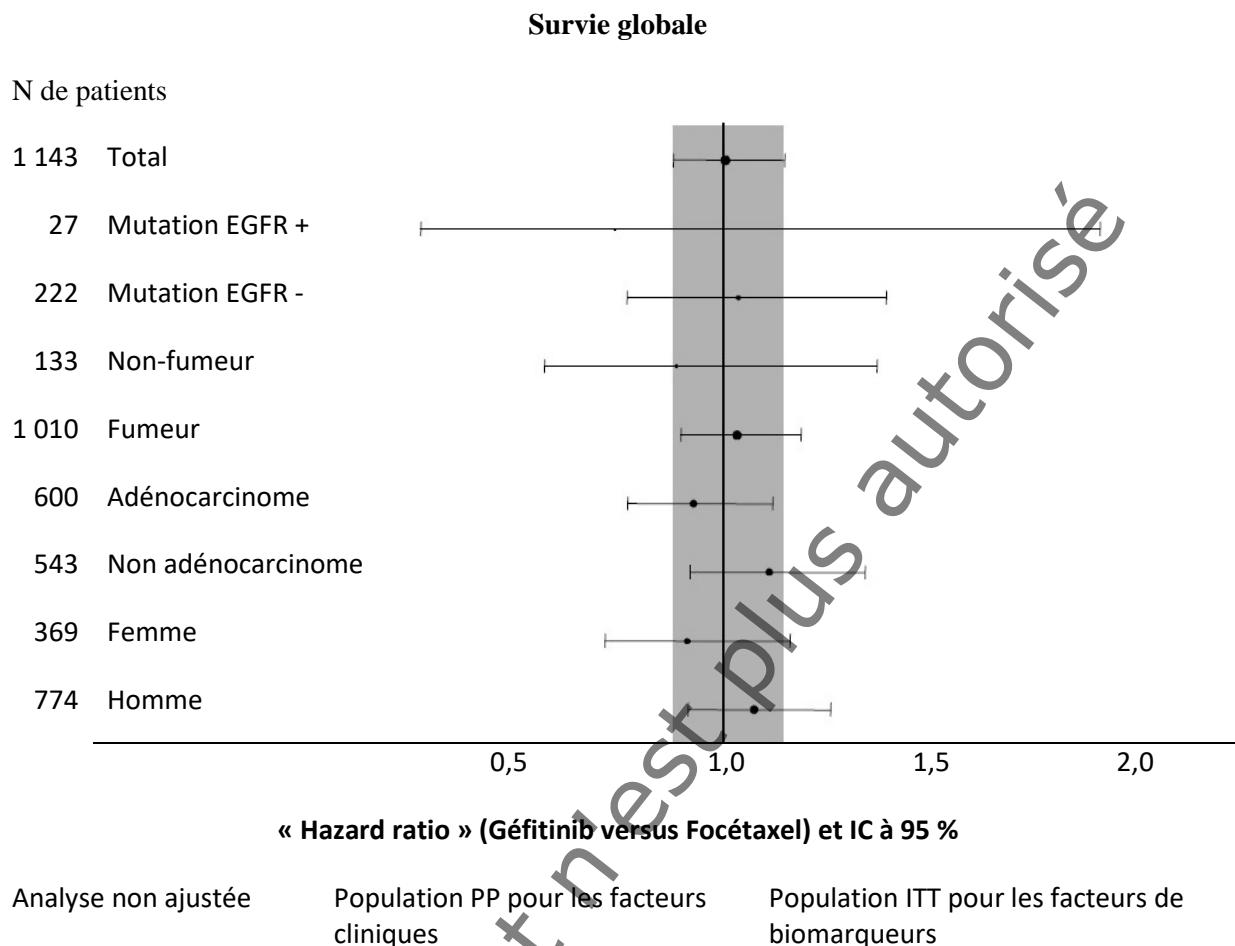
b « m » correspond à la médiane en mois. Les nombres entre crochets correspondent à un intervalle de confiance à 96 % pour le HR de la survie globale pour la population générale, ou un intervalle de confiance à 95 % pour le HR.

c Intervalle de confiance entièrement inférieur à la marge de non infériorité de 1,154

N Nombre de patients répartis aléatoirement.

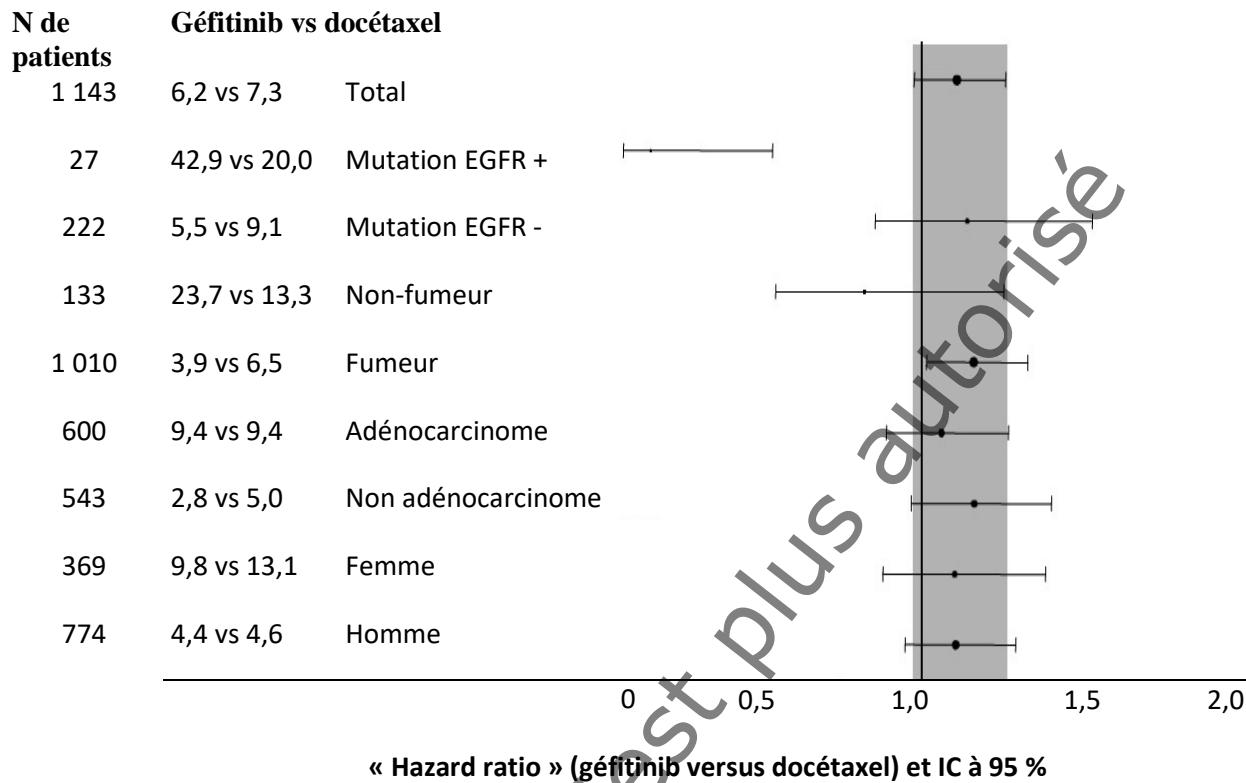
HR « Hazard ratio » (« hazard ratio » < 1 en faveur du géfitinib)

**Figures 1 et 2 – Résultats d’efficacité du sous-groupe de patients non asiatiques dans l’étude INTEREST (N de patients = Nombre de patients randomisés)**



## Survie sans progression

### Taux de RO



L'étude clinique randomisée de phase III ISEL a été réalisée chez des patients ayant un CBNPC à un stade avancé qui avaient reçu préalablement une ou plusieurs lignes de chimiothérapie et étaient réfractaires ou intolérants à leur dernier traitement. Géfitinib plus traitement symptomatique optimal (Best Supportive Care) a été comparé au placebo plus traitement symptomatique optimal. Le géfitinib n'a pas prolongé la survie dans la population globale. Les résultats de survie diffèrent suivant le statut fumeur et l'origine ethnique (voir tableau 6).

**Tableau 6 – Résultats d'efficacité pour le géfitinib et versus placebo dans l'étude ISEL**

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95 % pour la différence entre les traitements <sup>a</sup>	Délai de survenue de la rechute <sup>a,b</sup>	Critère d'évaluation principal, survie globale <sup>a,b,c</sup>
Total	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 % ; 8,8 %]	HR 0,82 [0,73 ; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77 ; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871
Mutation EGFR positive	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 % ; 61,4 %]	HR 0,79 [0,20 ; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	HR NC NA vs 4,3 m
Mutation EGFR négative	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 % ; 7,3 %]	HR 1,10 [0,78 ; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	HR 1,16 [0,79 ; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p = 0,4449

Jamais fumeur	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42 ; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p < 0,0001	HR 0,67 [0,49 ; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p = 0,0124
Fumeur	1 317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78 ; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79 ; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Asiatiques <sup>d</sup>	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52 ; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48 ; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p = 0,0100
Non asiatiques	1 350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76 ; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80 ; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p = 0,2942

a Les données fournies comparent géfitinib au placebo.

b « m » correspond à la médiane en mois. Les nombres entre crochets correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % .

c Test de log rank stratifié global, sinon modèle à risque proportionnel de Cox.

d L'origine asiatique exclut les patients d'origine indienne et se base sur l'origine ethnique d'un groupe de patients et pas nécessairement au lieu de naissance.

N Nombre de patients randomisés.

NC Non calculé pour le HR de la survie globale, car le nombre d'événements est trop faible.

NA Non atteint

HR « Hazard ratio » (« hazard ratio » < 1 en faveur de géfitinib).

L'étude IFUM était une étude à bras unique, multicentrique, menée chez des patients caucasiens (n = 106) présentant un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR, ayant pour but de confirmer que l'activité du géfitinib est similaire dans les populations caucasiennes et asiatiques. Le taux de RO, basé sur l'évaluation de l'investigateur, était de 70 % et la médiane de survie sans progression était de 9,7 mois. Ces résultats sont semblables à ceux rapportés dans l'étude IPASS.

#### *Statut de la mutation de l'EGFR et caractéristiques cliniques*

Les caractéristiques cliniques du patient telles que le statut Non-fumeur, une histologie de type adénocarcinome et le sexe féminin, sont des facteurs prédictifs indépendants de la présence d'une mutation de l'EGFR dans une analyse multivariée chez 786 patients caucasiens à partir des études réalisées avec le géfitinib\* (voir tableau 7). Les patients asiatiques ont également une incidence plus élevée de tumeurs ayant une mutation de l'EGFR.

**Tableau 7 – Résumé de l’analyse de régression logistique multivariée pour identifier les facteurs de prédiction indépendants de la présence de mutations de l’EGFR chez 786 patients caucasiens\***

<b>Facteurs de prédiction de la présence de la mutation de l’EGFR</b>	<b>Valeur de p</b>	<b>Risques de mutation de l’EGFR</b>	<b>Valeur de prédiction positive (9,5 % de la population globale est positive à la mutation de l’EGFR [M+])</b>
Tabagisme	< 0,0001	6,5 fois plus élevés chez les sujets n’ayant jamais fumé que chez les fumeurs	28/70 (40 %) des sujets n’ayant jamais fumé sont M+. 47/716 (7 %) des sujets fumeurs sont M+.
Histologie	< 0,0001	4,4 fois plus élevés pour l’adénocarcinome que pour les autres tumeurs	63/396 (16 %) des patients ayant une histologie d’adénocarcinome sont M+. 12/390 (3 %) des patients ayant une histologie hors adenocarcinome sont M+.
Sexe	0,0397	1,7 fois plus élevés chez les femmes que chez les hommes.	40/235 (17 %) des femmes sont M+. 35/551 (6 %) des hommes sont M+.

\*Provenant des études suivantes : INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale du géfitinib, l’absorption est modérément lente et le pic des concentrations plasmatiques de géfitinib est généralement atteint en 3 à 7 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 59 % chez les patients cancéreux. La prise de nourriture est sans effet significatif sur l’exposition au géfitinib. Dans une étude réalisée auprès de volontaires sains dont le pH gastrique a été maintenu au-dessus de 5, l’exposition au géfitinib a été réduite de 47 %, vraisemblablement liée à une solubilité réduite du géfitinib dans l’estomac (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Distribution

Le géfitinib présente un volume de distribution moyen à l’équilibre de 1 400 L, témoignant d’une diffusion tissulaire importante. La fixation aux protéines plasmatiques est de l’ordre de 90 %. Le géfitinib se lie à l’albumine sérique et à l’α1-glycoprotéine acide.

Les données *in vitro* montrent que le géfitinib est un substrat de la protéine de transport membranaire Pg-p.

### Biotransformation

Les données *in vitro* montrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont les principaux iso-enzymes du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme oxydatif du géfitinib.

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité d’inhibition du CYP2D6. Le géfitinib n’a montré chez l’animal aucun effet d’induction enzymatique et aucune inhibition significative de toute autre enzyme du cytochrome P450 (*in vitro*).

Chez l’homme, le géfitinib est fortement métabolisé. Cinq métabolites ont été complètement identifiés dans les excréptions et 8 métabolites dans le plasma. Le métabolite principal identifié est l’O-desméthyl géfitinib dont le pouvoir inhibiteur de la prolifération cellulaire stimulée par l’EGFR s’avère 14 fois moins puissant que celui du géfitinib. En outre, il n’a pas d’effet inhibiteur sur la croissance de la cellule tumorale chez la souris. Par conséquent, sa contribution à l’activité clinique du géfitinib est donc peu probable.

Il a été montré *in vitro* que l’O-desméthyl géfitinib est produit via le CYP2D6. Le rôle du CYP2D6 dans la clairance métabolique du géfitinib a été évalué dans une étude clinique chez des volontaires

sains génotypés pour le statut CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents, il n'a pas été observé de production mesurable d'O-desméthyl géfitinib. Les spectres d'exposition du géfitinib obtenus à la fois chez les métaboliseurs lents et rapides étaient larges et se chevauchaient, mais la moyenne de l'exposition du géfitinib est 2 fois plus élevée dans le groupe des métaboliseurs lents. Les moyennes les plus hautes des expositions susceptibles d'être atteintes chez les patients sans activité du CYP2D6 pourraient être cliniquement significatives, sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition.

#### Élimination

Le géfitinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces, avec une élimination rénale du géfitinib et de ses métabolites qui représente moins de 4 % de la dose administrée.

La clairance plasmatique totale du géfitinib est de l'ordre de 500 mL/min et la demi-vie terminale moyenne est de 41 heures chez les patients cancéreux. L'administration de géfitinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur de 2 à 8 avec un état d'équilibre atteint après 7 à 10 doses. À l'état d'équilibre, les concentrations dans le plasma circulant se maintiennent dans les limites d'un facteur de 2 à 3 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

#### *Populations particulières*

D'après les analyses de pharmacocinétique de données de population réalisées chez des patients cancéreux, aucune relation n'a été identifiée entre la concentration prévisible à l'équilibre et l'âge des patients, le poids, le sexe, l'origine ethnique ou la clairance de la créatinine des patients (au-dessus de 20 mL/min).

#### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude clinique ouverte de phase I à la dose unique de 250 mg de géfitinib, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère liée à une cirrhose (suivant la classification de Child-Pugh), il y a eu une augmentation de l'exposition dans tous ces groupes par rapport au sujet sain. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, une augmentation moyenne de 3,1 fois de l'exposition au géfitinib a été observée. Aucun de ces patients n'avait un cancer, tous avaient une cirrhose et quelques-uns avaient une hépatite. Cette augmentation pourrait être cliniquement significative sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition au géfitinib.

Le géfitinib a été évalué dans une étude clinique chez 41 patients présentant une tumeur solide, avec une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classée selon le grade CTC à l'inclusion pour l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine) due à des métastases hépatiques. Suite à une administration quotidienne de 250 mg de géfitinib, le temps d'atteinte à l'état d'équilibre, la clairance plasmatique totale (CmaxSS) et l'exposition à l'équilibre (ASC24SS) ont été similaires dans les groupes présentant une insuffisance hépatique modérée et une fonction hépatique normale. Les données de 4 patients avec une insuffisance hépatique sévère liée à la présence de métastases hépatiques suggèrent que les expositions à l'état d'équilibre sont également similaires à celles des patients à fonction hépatique normale.

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

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez l'animal à des doses équivalentes à celles d'une exposition clinique et avec un impact possible au niveau clinique sont les suivantes :

- Atrophie de l'épithélium de la cornée et translucidité cornéale
- Nécrose papillaire rénale
- Nécrose hépatocellulaire et infiltration des sinusoides par des macrophages à coloration éosinophile.

Les données non cliniques (*in vitro*) indiquent que le géfitinib a un potentiel d'inhibition du processus de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (par exemple l'intervalle QT). L'expérience clinique n'a pas montré de relation causale entre la prolongation du QT et le géfitinib.

Une diminution de la fertilité chez la rate a été observée à la dose de 20 mg/kg/jour.

Des études publiées ont montré que, chez les souris génétiquement modifiées, une absence d'expression de l'EGFR entraîne une anomalie du développement liée à une immaturité épithéliale sur une variété d'organes dont la peau, le tractus gastro-intestinal et les poumons. Lors de l'administration du géfitinib au cours de l'organogénèse, il n'y a eu aucun effet sur le développement embryo-foetal chez le rat à la plus haute dose (30 mg/kg/jour). Cependant chez le lapin, il y a eu une diminution des poids des fœtus à la dose de 20 mg/kg/jour et au-delà. Aucune malformation induite par le géfitinib n'a été rapportée chez les espèces étudiées. Lors de l'administration chez la rate au cours de la gestation et de la mise bas, il y a eu une diminution de la survie de la portée à la dose de 20 mg/kg/jour.

Après administration orale du géfitinib marqué au C14 à des rates allaitantes 14 jours post-partum, les concentrations de la radioactivité dans le lait étaient 11 à 19 fois plus élevées que dans le sang.

Le géfitinib n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat a montré une petite, mais significative, augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez le rat mâle et femelle, et des hémangiosarcomes des ganglions lymphatiques mésentériques chez la rate à la plus haute dose (10 mg/kg/jour) seulement. Les adénomes hépatocellulaires ont été également observés dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez la souris. Cette étude a montré une petite augmentation de l'incidence de ce résultat chez la souris mâle à la demi-dose, et à la fois chez la souris mâle et femelle à la dose la plus élevée. Ces effets ont atteint le seuil de significativité chez la souris femelle mais non chez le mâle.

Les doses sans effet utilisées chez la souris et le rat ne correspondaient pas aux doses utilisées en clinique. La signification clinique de ces observations est inconnue.

Les résultats d'une étude *in vitro* de phototoxicité ont montré que le géfitinib peut avoir un potentiel phototoxique.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### *Noyau du comprimé*

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (101)  
Crospovidone (type A)  
Povidone (K30)  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage du comprimé*

Alcool polyvinyle (E1203)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

Plaquette thermoformée en PVC/PVDC/aluminium en boîte de 30 comprimés pelliculés.  
Plaquette thermoformée en PVC/PVDC/aluminium pré découpée pour délivrance à l'unité en boîte de 30 × 1 comprimés pelliculés.

Les plaquettes thermoformées peuvent être emballées dans des pochettes en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/18/1321/001  
EU/1/18/1321/002

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

Date de première autorisation: 27 septembre 2018  
Date du dernier renouvellement :

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

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

**ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Ardena Pamplona S.L.  
Polígono Mocholí  
C/ Noáin, N° 1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espagne

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

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

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

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Géfitinib Mylan 250 mg, comprimés pelliculés  
géfitinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de géfitinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés  
30 × 1 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/18/1321/001  
EU/1/18/1321/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

géfitinib Mylan 250 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**POCHETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Géfitinib Mylan 250 mg, comprimés pelliculés  
géfitinib

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Géfitinib Mylan 250 mg, comprimés pelliculés  
géfitinib

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PRÉDÉCOUPÉE À L'UNITÉ**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Géfitinib Mylan 250 mg en comprimés  
géfitinib

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Géfitinib Mylan 250 mg, comprimés pelliculés géfitinib

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice :

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

#### 1. Qu'est-ce que Géfitinib Mylan et dans quels cas est-il utilisé

Géfitinib Mylan contient la substance active géfitinib qui bloque une protéine appelée « récepteur du facteur de croissance épidermique » (EGFR). Cette protéine est impliquée dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Géfitinib Mylan est utilisé pour traiter chez les adultes le cancer du poumon non à petites cellules . Ce cancer est une maladie au cours de laquelle des cellules malignes (cancer) se développent dans les tissus pulmonaires.

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

##### Ne prenez jamais Géfitinib Mylan :

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

##### Avertissement et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Géfitinib Mylan.

- si vous avez déjà eu d'autres problèmes pulmonaires. Certains problèmes pulmonaires peuvent s'aggraver pendant le traitement par Géfitinib Mylan.
- si vous avez déjà eu des problèmes avec votre foie.
- si vous avez déjà eu des problèmes d'estomac (perforation gastro-intestinale).

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de déshydratation ou de problèmes oculaires pendant que vous prenez ce médicament (voir rubrique 4).

##### Enfants et adolescents

Géfitinib Mylan n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Géfitinib Mylan**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin ou votre pharmacien doit en particulier savoir si vous prenez un des médicaments suivants car ils peuvent affecter le fonctionnement du géfitinib:

- Phénytoïne ou carbamazépine (pour l'épilepsie).
- Rifampicine (pour la tuberculose).
- Itraconazole (pour des affections fongiques).
- Barbituriques (médicament utilisé pour des problèmes de sommeil).
- Des remèdes à base de plantes contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum*, pour la dépression et l'anxiété).
- Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et anti-acides (pour les ulcères, les indigestions, les brûlures d'estomac et pour diminuer l'acidité de l'estomac).
- Warfarine (un anticoagulant oral destiné à prévenir la formation de caillots sanguins). Si vous prenez un médicament contenant cette substance active, il se peut que votre médecin vous demande de faire plus souvent un examen sanguin.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, ou si vous avez un doute, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Géfitinib Mylan.

## **Grossesse et allaitement**

Parlez à votre médecin si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou allaitez.

Il est recommandé que vous évitiez d'être enceinte pendant le traitement par ce médicament, car Géfitinib Mylan peut être dangereux pour votre bébé.

Ne prenez jamais Géfitinib Mylan si vous allaitez. Il en va de la sécurité de votre bébé.

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

Vous pouvez ressentir des signes de faiblesse pendant votre traitement par ce médicament.. Dans ce cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **Géfitinib Mylan contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **Géfitinib Mylan contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Géfitinib Mylan**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est d'un comprimé à 250 mg par jour.
- Prenez le comprimé chaque jour à peu près au même moment.
- Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau, avec ou sans aliments.
- Ne prenez pas d'anti-acides (pour diminuer le taux d'acidité de votre estomac) 2 heures avant ou dans l'heure qui suit la prise de Géfitinib Mylan.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, il peut être dissout dans un demi-verre d'eau plate (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée. N'écrasez pas le comprimé. Remuez jusqu'à dissolution du comprimé. Cela peut prendre jusqu'à 20 minutes. Buvez le liquide en une fois. Pour être sûr que vous avez bu tout le médicament, rincez correctement le verre en le remplissant à moitié d'eau et buvez-le.

### **Si vous avez pris plus de Géfitinib Mylan que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, avertissez aussitôt votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Géfitinib Mylan**

Si vous oubliez de prendre un comprimé, en fonction du temps restant jusqu'à la dose suivante, il convient de :

- S'il reste 12 heures ou plus avant la prise de la dose suivante : prendre le comprimé que vous avez oublié dès que vous vous en rendez compte. Puis prendre la dose suivante comme prévu.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante : ne pas prendre le comprimé que vous avez oublié. Puis prendre le comprimé suivant comme prévu.

Ne prenez pas de dose double (deux comprimés en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables suivants ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- Réactions allergiques (fréquentes), en particulier si les symptômes incluent un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des difficultés pour avaler, de l'urticaire et des difficultés pour respirer.
- Essoufflement important ou aggravation soudaine d'un essoufflement, éventuellement avec toux ou fièvre. Cela peut signifier que vous avez une inflammation des poumons, appelée « affection pulmonaire interstitielle ». Cela peut concerner environ 1 patient sur 100 prenant Géfitinib Mylan et peut mettre en danger votre vie.
- Réactions cutanées sévères (rares) s'étendant sur des surfaces importantes de votre corps. Les signes peuvent comprendre rougeur, douleur, ulcération, cloques et décollement de la peau. Les lèvres, le nez, les yeux et les parties génitales peuvent aussi être atteints.
- Déshydratation (fréquente) suite à une diarrhée sévère ou persistante, des vomissements, des nausées (envie de vomir) ou une perte d'appétit.
- Troubles oculaires (peu fréquents), tels que douleur, rougeur, yeux larmoyants, sensibilité à la lumière, troubles de la vision ou pousse de cils incarnés. Ceci peut signifier que vous avez une ulcération de la surface de l'œil (cornée).

### **Si vous constatez l'un des effets indésirables suivants, informez-en votre médecin dès que possible :**

#### **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Diarrhée
- Vomissements
- Nausées
- Réactions cutanées de type éruption acnéiforme, accompagnées parfois de démangeaisons avec sécheresse et/ou crevasse cutanée
- Perte d'appétit
- Faiblesse
- Bouche rouge ou douloureuse
- Augmentation d'une enzyme hépatique appelée alanine aminotransférase lors d'un bilan sanguin ; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter ce médicament.

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Bouche sèche
- Sécheresse oculaire, yeux rouges ou avec démangeaison
- Paupières rouges et douloureuses
- Problèmes au niveau des ongles
- Perte de cheveux
- Fièvre
- Saignement (tel que saignement du nez ou sang dans les urines)
- Protéines dans les urines (révélées par un test urinaire)
- Augmentation de la bilirubine ou d'une autre enzyme hépatique appelée aspartate aminotransférase lors d'un bilan sanguin ; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter ce médicament.
- Augmentation du taux de créatinine lors d'un bilan sanguin (en relation avec la fonction rénale)
- Cystite (sensation de brûlure lors des mictions, et besoin fréquent et urgent d'uriner)

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation du pancréas. Les signes comprennent une douleur très forte dans la partie haute de la zone de l'estomac, des nausées et des vomissements sévères.
- Inflammation du foie. Les symptômes peuvent inclure une sensation générale de malaise, avec ou sans jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux). Cet effet indésirable est peu fréquent, cependant certains patients en sont décédés.
- Perforation gastro-intestinale
- Réaction cutanée au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds incluant des picotements, de l'engourdissement, une douleur, un gonflement ou des rougeurs (connu sous le nom de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome main-pied).

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau. Cela peut prendre l'apparence de bleus ou de zones d'éruptions cutanées dont la coloration ne disparaît pas à la pression.
- Cystite hémorragique (sensation de brûlure lors des mictions, et besoin fréquent et urgent d'uriner avec présence de sang dans l'urine)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Géfitinib Mylan

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte ou le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Géfitinib Mylan**

- La substance active est le géfitinib. Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de géfitinib.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline (101), la crospovidone (type A), la povidone (K30), le laurylsulfate de sodium et le stéarate de magnésium dans le noyau du comprimé. Le pelliculage du comprimé contient de l'alcool polyvinyle (E1203), du macrogol 4000 (E1521), du talc (E553b), du dioxyde de titane (E171), de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Comment se présente Géfitinib Mylan et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Géfitinib Mylan sont biconvexes, ronds et de couleur marron, d'une dimension d'environ 11,1 mm × 5,6 mm, avec un côté portant la mention « 250 » et un côté vierge. Il est conditionné en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium de 30 comprimés pelliculés ou en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium pour délivrance à 1 unité de 30 × 1 comprimés pelliculés. Les plaquettes thermoformées peuvent être emballées dans des pochettes en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

### **Fabricant**

Ardena Pamplona S.L.  
Polígono Mocholí  
C/ Noáin, Nº 1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espagne

**Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :**

**België/Belgique/Belgen**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tél: +370 5 205 1288

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tél.: + 36 1 465 2100

**Danmark** Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatris Healthcare GmbH  
Tél: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tél: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tél: + 34 900 102 712

**France**  
Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tél: +385 1 23 50 599

**Irlande**  
Mylan Ireland Limited  
Tél: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l.  
Tél: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tél: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Mylan BV  
Tél: + 31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tél: +43 1 416 2418

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tél.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tél: + 351 21 412 72 56

**România**  
BGP Products SRL  
Tél: + 40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatris d.o.o.  
Tél: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatris Slovakia s.r.o.  
Tél: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatris Oy  
Puh/Tél.: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viatris AB  
Tél: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé