ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
GIOTRIF 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține afatinib 20 mg (sub formă de dimaleat).
Excipient cu efect cunoscut
Un comprimat filmat conține lactoză 118 mg (sub formă de monohidrat).

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține afatinib 30 mg (sub formă de dimaleat).
Excipient cu efect cunoscut
Un comprimat filmat conține lactoză 176 mg (sub formă de monohidrat).

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține afatinib 40 mg (sub formă de dimaleat).
Excipient cu efect cunoscut
Un comprimat filmat conține lactoză 235 mg (sub formă de monohidrat).

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
Un comprimat filmat conține afatinib 50 mg (sub formă de dimaleat).
Excipient cu efect cunoscut
Un comprimat filmat conține lactoză 294 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albă până la gălbuie, rotund, biconvex, cu margini rotunjite, marcat cu codul „T20” pe o față și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albastru închis, rotund, biconvex, cu margini rotunjite, marcat cu codul „T30” pe o față și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albastru deschis, rotund, biconvex, cu margini rotunjite, marcat cu codul „T40” pe o față și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albastru închis, oval, biconvex, marcat cu codul „T50” pe o față și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

GIOTRIF este indicat ca monoterapie pentru tratamentul:
- pacienților adulți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat local sau metastazat, cu mutație(i) activatoare a(le) EGFR, netratați anterior cu receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) TKI;
- pacienților adulți cu NSCLC avansat local sau metastazat, cu aspect histologic scuamos, care avansează în timpul chimioterapiei pe bază de platină sau după aceasta (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu GIOTRIF trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Testarea statusului mutației EGFR trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei cu GIOTRIF (vezi pct. 4.4).

Doze
Doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte de și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Tratamentul cu GIOTRIF trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de pacient (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Creșterea dozei
Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (adică absența diareii, erupției cutanate tranzitorii, stomatitei și a altor reacții adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR și 28 zile pentru NSCLC scuamos). Doza nu trebuie crescută la niciunul dintre pacienții la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Ajustarea dozei în cazul reacțiilor adverse
Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi abordate terapeutic cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu GIOTRIF așa cum este prezentat în Tabelul 1 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1: Ajustarea dozei în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE[a]	**Dozele recomandate**	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere[b]	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită[c] sau intolerabilă) sau Grad ≥ 3	Întrerupere până la Grad 0/1[b]	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg[d]

[a] Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI
[b] În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în caz de diaree persistentă până când diareea încetează.
[c] > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie
[d] Dacă pacientul nu tolerează doza de 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a administrării GIOTRIF

Trebuie luată în considerare boala pulmonară interstițială (BPI) în cazul în care un pacient prezintă acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii, situație în care trebuie întreruptă administrarea tratamentului până la finalizarea evaluării. În cazul în care este diagnosticată BPI, trebuie întreruptă

administrarea GIOTRIF și inițiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.4).

Doza omisă
În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Utilizarea de inhibitori de glicoproteină P (P-gp)
În cazul în care trebuie administrați concomitent inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de GIOTRIF. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea GIOTRIF (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală
S-a constatat că expunerea la afatinib este crescută la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-89 ml/min/1,73 m²), moderată (RFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) sau severă (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m²). Pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m²) trebuie monitorizați și se ajustează doza de GIOTRIF, dacă aceasta nu este tolerată.
Nu se recomandă tratamentul cu GIOTRIF la pacienții cu RFGe < 15 ml/min/1,73 m² sau la cei care efectuează ședințe de dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică
Expunerea la afatinib nu se modifică semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) (vezi pct. 5.2). Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C). Nu este recomandat tratamentul la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți
GIOTRIF nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația NSCLC.
Tratamentul cu GIOTRIF la copii sau adolescenți nu a fost susținut de un studiu clinic efectuat la pacienți copii și adolescenți cu alte afecțiuni (vezi pct. 5.1 și 5.2). Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.
Prin urmare, nu este recomandat tratamentul cu acest medicament la copii sau adolescenți.

Mod de administrare
Acest medicament se administrează oral. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Dacă nu este posibilă înghițirea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în aproximativ 100 ml de apă potabilă necarbogazoasă. Nu trebuie utilizate alte lichide. Comprimatul trebuie introdus în apă fără a fi strivit și se amestecă din când în când timp de până la 15 minute, până când este descompus în particule foarte mici. Soluția obținută trebuie administrată imediat. Paharul trebuie clătit cu aproximativ 100 ml de apă care trebuie consumată, de asemenea. Soluția poate fi administrată, de asemenea, printr-un tub gastric.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la afatinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului mutației EGFR
Atunci când se evaluează statusul mutației EGFR la un pacient, este important să se utilizeze o metodologie validată și confirmată, pentru a evita obținerea unor rezultate fals negative sau fals pozitive.

Diaree
În timpul tratamentului cu GIOTRIF a fost raportată diaree, inclusiv diaree severă (vezi pct. 4.8). Diareea poate duce la deshidratare, cu sau fără insuficiență renală, care, în cazuri rare, a dus la deces. Diareea a apărut, de obicei, în primele 2 săptămâni de tratament. Diareea de gradul 3 a apărut cel mai frecvent în primele 6 săptămâni de tratament.

Abordarea terapeutică proactivă a diareii, incluzând hidratarea corespunzătoare în asociere cu administrarea de medicamente antidiareice, este importantă mai ales în primele 6 săptămâni de tratament și trebuie să înceapă de la primele semne de diaree. Trebuie utilizate medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă) și, dacă este necesar, doza acestora trebuie crescută până la cea mai mare doză recomandată aprobată. Medicamentele anti-diareice trebuie să fie disponibile pentru pacienți, astfel încât tratamentul să fie inițiat la primele semne de diaree și continuat până la remiterea peristaltismului intestinal accelerat, timp de 12 ore. Pacienții cu diaree severă pot necesita întreruperea temporară sau reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu GIOTRIF (vezi pct. 4.2). Pacienții deshidratați pot necesita administrarea intravenoasă de electroliți și lichide.

Reacții adverse cutanate
Au fost raportate erupție cutanată tranzitorie/acnee la pacienții tratați cu acest medicament (vezi pct. 4.8). Erupțiile cutanate se manifestă, în general, sub formă de erupții cutanate eritematoase și acneiforme, ușoare sau moderate, care pot să apară sau să se agraveze în zonele expuse la soare. Pentru pacienții care se expun la soare se recomandă îmbrăcăminte de protecție și utilizarea cremelor cu factor de protecție solară. Tratamentul precoce al reacțiilor dermatologice (de exemplu emolienți, antibiotice) poate facilita continuarea tratamentului cu GIOTRIF. Pacienții cu reacții cutanate severe pot necesita, de asemenea, întreruperea temporară a tratamentului, reducerea dozei (vezi pct. 4.2), tratamente suplimentare și îndrumarea către un specialist cu experiență în abordarea terapeutică a acestor reacții dermatologice.

Au fost raportate afecțiuni cutanate buloase, pustuloase și exfoliative, inclusiv cazuri rare sugestive de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În cazul în care pacientul dezvoltă leziuni buloase, pustuloase sau exfoliative severe, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt temporar sau definitiv (vezi pct. 4.8).

Sex feminin, greutate corporală mică și insuficiență renală preexistentă
Au fost observate expuneri mai mari la afatinib la pacienții de sex feminin, la pacienții cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă (vezi pct. 5.2). Aceste situații ar putea duce la un risc mai mare de a dezvolta reacții adverse cum sunt mai ales diaree, erupții cutanate/acnee și stomatită. La pacienții cu acești factori de risc se recomandă monitorizarea atentă.

Boală pulmonară interstițială (BPI)
La pacienții la care s-a administrat GIOTRIF pentru tratamentul NSCLC au fost raportate cazuri de BPI sau reacții adverse asemănătoare BPI (cum sunt infiltrat pulmonar, pneumonie, sindrom de detresă respiratorie acută, alveolită alergică), inclusiv deces. Au fost raportate reacții adverse asemănătoare BPI asociate cu medicamentul la 0,7% din pacienții tratați cu GIOTRIF în toate studiile clinice (inclusiv 0,5% dintre pacienții cu reacții adverse asemănătoare BPI având grad CTCAE ≥ 3, indiferent de cauză). Nu au fost incluși în studii pacienții cu antecedente de BPI.

Trebuie efectuată evaluarea atentă a tuturor pacienților cu debut acut și/sau agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare (dispnee, tuse, febră) pentru a exclude BPI. Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt până la investigarea acestor simptome. Dacă este diagnosticată BPI, tratamentul cu GIOTRIF trebuie întrerupt și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă
În timpul tratamentului cu acest medicament au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, inclusiv decese, la mai puțin de 1% dintre pacienți. La acești pacienți, factorii de risc au inclus boală hepatică preexistentă și/sau comorbidități asociate cu progresia malignității preexistente. Se recomandă testarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente. În studiile clinice pivot, au fost observate creșteri de gradul 3 ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST) la 2,4% (LUX-Lung 3) și 1,6% (LUX-Lung 8) dintre pacienții cu teste inițiale cu valori normale ale funcției hepatice, tratați cu doza de 40 mg/zi. În cadrul LUX-Lung 3, creșterile de gradul 3 ale valorilor serice ale ALT/AST au fost de aproximativ de 3,5 ori mai mari la pacienți cu valori inițiale anormale ale parametrilor funcției hepatice. Nu au existat creșteri de gradul 3 ale valorilor serice ale ALT/AST la pacienții cu valori inițiale anormale ale testelor funcției hepatice în cadrul LUX-Lung 8 (vezi pct. 4.8). Poate fi necesară întreruperea administrării la pacienții care prezintă disfuncție hepatică (vezi pct. 4.2). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă insuficiență hepatică severă în timpul tratamentului cu GIOTRIF.

Perforații gastro-intestinale
În toate studiile clinice controlate și randomizate, la 0,2% dintre pacienți s-a raportat perforație gastro-intestinală, incluzând cazuri letale, în timpul tratamentului cu GIOTRIF. În majoritatea cazurilor, perforația gastro-intestinală a fost asociată cu alți factori de risc cunoscuți, incluzând medicamente administrate concomitent, de exemplu corticosteroizi, AINS sau medicamente antiangiogene, antecedente subiacente de ulcer gastro-intestinal, boală diverticulară subiacentă, vârsta sau metastaze intestinale la locurile perforațiilor. La pacienții la care apare perforația gastro-intestinală în timp ce iau GIOTRIF, tratamentul trebuie oprit definitiv.

Keratită
Pacienții cu simptome cum sunt inflamația acută sau agravarea inflamației oculare, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, dureri oculare și/sau înroșire a ochilor trebuie să se adreseze imediat unui specialist oftalmolog. În cazul în care se confirmă diagnosticul de keratită ulcerativă, tratamentul trebuie întrerupt temporar sau definitiv. În cazul în care este diagnosticată keratita, trebuie analizate cu atenție beneficiile și riscurile continuării tratamentului. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de keratită, keratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. De asemenea, utilizarea lentilelor de contact este un factor de risc pentru keratită și ulcerație (vezi pct. 4.8).

Funcția ventriculului stâng
Disfuncția ventriculară stângă a fost asociată cu inhibarea HER2. Pe baza datelor disponibile din studiile clinice, nu se sugerează că acest medicament produce o reacție adversă asupra contractilității cardiace. Cu toate acestea, acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) anormală sau la cei cu antecedente cardiace semnificative. La pacienții cu factori de risc cardiovascular și la cei cu afecțiuni care pot influența FEVS trebuie luată în considerare monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS la momentul inițial și în timpul tratamentului. La pacienții care dezvoltă semne/simptome cardiace relevante în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS.

La pacienții cu o fracție de ejecție sub limita inferioară a valorii considerate normală în instituția respectivă, trebuie luate în considerare consultul cardiologic precum și întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Interacțiuni cu glicoproteina P (P-gp)
Tratamentul concomitent cu inductori puternici ai P-gp poate reduce expunerea la afatinib (vezi pct. 4.5).

Lactoză
Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu sistemele care transportă medicamente

Efectele inhibitorilor de glicoproteină P (P-gp) și ai proteinei de rezistență a cancerului mamar (BCRP) asupra afatinib
Studiile *in vitro* au demonstrat că afatinib este un substrat al P-gp și BCRP. La administrarea inhibitorului puternic de P-gp și BCRP ritonavir (200 mg de două ori timp de 3 zile) cu 1 oră înainte de administrarea unei doze unice de GIOTRIF 20 mg, expunerea la afatinib a crescut cu 48% (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$)) și cu 39% (concentrația plasmatică maximă (C_{max})). În schimb, în cazul în care ritonavir a fost administrat simultan sau la 6 ore după administrarea unei doze de GIOTRIF 40 mg, biodisponibilitatea relativă a afatinib a fost 119% ($ASC_{0-\infty}$) și 104% (C_{max}) și, respectiv, 111% ($ASC_{0-\infty}$) și 105% (C_{max}). Prin urmare, se recomandă administrarea decalată a dozelor de inhibitori puternici ai P-gp (incluzând, dar fără a se limita la ritonavir, ciclosporină A, ketoconazol, itraconazol, eritromicină, verapamil, chinidină, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir și amiodaronă), de preferat la interval de 6 sau 12 ore față de administrarea dozelor de GIOTRIF (vezi pct. 4.2).

Efectele inductorilor P-gp asupra afatinib
Tratamentul anterior cu rifampicină (600 mg, o dată pe zi, timp de 7 zile), un inductor puternic al P-gp, a redus expunerea plasmatică la afatinib cu 34% ($ASC_{0-\infty}$) și 22% (C_{max}) după administrarea unei doze unice de GIOTRIF 40 mg. Inductorii puternici ai P-gp (incluzând, dar fără a se limita la rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital sau sunătoare *(Hypericum perforatum)*) pot reduce expunerea la afatinib (vezi pct. 4.4).

Efectele afatinib asupra substraturilor P-gp
Pe baza datelor obținute *in vitro*, afatinib este un inhibitor moderat al P-gp. Cu toate acestea, pe baza datelor clinice, se consideră puțin probabil ca tratamentul cu GIOTRIF să determine modificări ale concentrațiilor plasmatice ale altor substraturi de P-gp.

Interacțiuni cu BCRP
Studiile *in vitro* au indicat că afatinib este un substrat și un inhibitor al transportorului BCRP. Afatinib poate crește biodisponibilitatea substraturilor BCRP administrate oral (incluzând, dar fără a se limita la rosuvastatină și sulfasalazină).

Efectul alimentelor asupra afatinib
Administrarea concomitentă a GIOTRIF cu alimente foarte bogate în grăsimi a dus la o scădere semnificativă a expunerii la afatinib cu aproximativ 50% în ceea ce privește C_{max} și cu 39% în ceea ce privește $ASC_{0-\infty}$. Acest medicament trebuie administrat fără alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă
Ca măsură de precauție, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu GIOTRIF. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Sarcina
Practic, toate medicamentele care vizează EGFR au potențialul de a dăuna fătului.
Studiile cu afatinib efectuate la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Studiile la animale nu au arătat semne de teratogenitate în cazul administrării de doze cu valori de până la și incluzând doze materne letale. Modificările adverse au fost limitate la dozele toxice. Cu toate acestea, expunerile sistemice obținute la animale au fost fie într-un interval similar, fie inferior valorilor de expunere observate la pacienți (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din utilizarea acestui medicament la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Riscul potențial la om nu este cunoscut. În cazul în care GIOTRIF este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul sau după tratamentul cu GIOTRIF, aceasta trebuie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea
La animale, datele farmacocinetice disponibile au demonstrat excreția afatinib în lapte (vezi pct. 5.3). Ținând cont de aceasta, probabil că afatinib este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu afatinib privind fertilitatea la om. Datele de toxicologie non-clinică disponibile au arătat efecte asupra organelor de reproducere la doze mai mari. Prin urmare, nu poate fi exclus un efect advers al tratamentului cu acest medicament asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

GIOTRIF are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului, au fost raportate la unii pacienți reacții adverse oculare (conjunctivită, xeroftalmie, keratită) (vezi pct. 4.8) care pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Tipurile de reacții adverse (RA) au fost în general asociate cu efectul inhibitor al afatinib asupra receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR). Rezumatul tuturor reacțiilor adverse este prezentat în Tabelul 2. Cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea și reacțiile adverse cutanate (vezi pct. 4.4), precum și stomatita și paronichia (vezi și tabelul 3, 4 și tabelul 5). În general, reducerea dozei (vezi pct. 4.2) duce la o reducere a frecvenței apariției reacțiilor adverse considerate frecvente.

La pacienții tratați cu GIOTRIF 40 mg o dată pe zi, a fost înregistrată reducerea dozelor din cauza reacțiilor adverse la 57% dintre pacienți în cazul studiului LUX-Lung 3 și la 25% dintre pacienți în cazul studiului LUX-Lung 8. Rata întreruperii tratamentului din cauza RA diaree și erupții cutanate/acnee a fost de 1,3% și, respectiv, 0% în cazul studiului LUX-Lung 3 și de 3,8% și, respectiv, 2,0% în cazul studiului LUX-Lung 8.

Au fost raportate reacții adverse asemănătoare BPI la 0,7% dintre pacienții tratați cu afatinib. Au fost raportate afecțiuni cutanate buloase, pustuloase și exfoliative, inclusiv cazuri rare sugestive de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, deși aceste cazuri au avut, posibil, etiologii diferite (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel
Tabelul 2 rezumă frecvențele RA din toate studiile privind NSCLC și din experiența ulterioară punerii pe piață, la pacienți tratați cu GIOTRIF administrat în monoterapie în doze zilnice de 40 mg sau 50 mg. Sunt utilizați următorii termeni pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvență: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Rezumatul RA pe categorie de frecvență

Aparate, sisteme și organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**
Infecții și infestări	Paronichie[1]	Cistită		
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare Hipopotasemie		
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie		
Tulburări oculare		Conjunctivită Xeroftalmie	Keratită Creștere anormală a genelor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Rinoree	Boală pulmonară interstițială	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Stomatită[2] Greață Vărsături	Dispepsie Cheilită	Pancreatită Perforație gastro-intestinală	
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie[3] Dermatită acneiformă[4] Prurit[5] Xeroză cutanată[6]	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Afecțiuni ale unghiilor[8]		Sindrom Stevens-Johnson[7] Necroliză epidermică toxică[7]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme ale musculaturii		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Afectarea funcției renale/Insuficiență renală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie		
Investigații diagnostice		Scăderea greutății corporale		

[1] Include paronichie, infecție a unghiilor, infecție a patului unghial

[2] Include stomatită, stomatită aftoasă, inflamarea mucoaselor, ulcerații orale, eroziuni ale mucoasei bucale, eroziuni ale mucoaselor, ulcerații ale mucoaselor

[3] Include grupul de termeni preferați pentru erupții cutanate tranzitorii

[4] Include acnee, acnee pustuloasă, dermatită acneiformă

[5] Include prurit, prurit generalizat

[6] Include xeroză cutanată, fisuri cutanate

[7] Bazat pe experiența ulterioară punerii pe piață

[8] Include afecțiune a unghiei, onicoliză, toxicitate asupra unghiei, onicoclazie, unghie încarnată, depresiuni pe

suprafața unghiei, onicomadeză, modificări ale culorii unghiilor, distrofie a unghiei, unghie striată și onicogrifoză

Descrierea reacțiilor adverse selectate

RA foarte frecvente la pacienții tratați cu GIOTRIF, raportate la cel puțin 10% dintre pacienți în studiile LUX-Lung 3 și LUX-Lung 7, sunt clasificate conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Neoplasmului (NCI-CTC) în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3: Reacții adverse foarte frecvente în studiul LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/zi) N = 229			**Pemetrexed/ Cisplatină** N = 111		
Gradul NCI-CTC	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infecții și infestări						
Paronichie[1]	57,6	11,4	0	0	0	0
Tulburări metabolice și de nutriție						
Scădere a apetitului alimentar	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Tulburări gastro-intestinale						
Diaree	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatită[2]	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilită	12,2	0	0	0,9	0	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție cutanată tranzitorie[3]	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatită acneiformă[4]	34,9	2,6	0	0	0	0
Xeroză cutanată[5]	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit[6]	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Investigații diagnostice						
Scăderea greutății corporale	10,5	0	0	9,0	0	0

[1] Include paronichie, infecție a unghiilor, infecție a patului unghial

[2] Include stomatită, stomatită aftoasă, inflamarea mucoaselor, ulcerații orale, eroziuni ale mucoasei bucale, eroziuni ale mucoaselor, ulcerații ale mucoaselor

[3] Include grupul de termeni preferați pentru erupții cutanate tranzitorii

[4] Include acnee, acnee pustuloasă, dermatită acneiformă

[5] Include xeroză cutanată, fisuri cutanate

[6] Include prurit, prurit generalizat

Tabelul 4: Reacții adverse foarte frecvente în studiul LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/zi) N = 160			**Gefitinib** N = 159		
Gradul NCI-CTC	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infecții și infestări						
Paronichie[1]	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistită[2]	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
Tulburări metabolice și de nutriție						
Scădere a apetitului alimentar	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokaliemie[3]	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						
Rinoree[4]	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
Tulburări gastro-intestinale						
Diaree	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatită[5]	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Greață	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vărsături	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
Tulburări hepatobiliare						
Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție cutanată tranzitorie[6]	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Xeroză cutanată	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurit[7]	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatită acneiformă[8]	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Pirexie	13,8	0	0	6,3	0	0
Investigații diagnostice						
Scăderea greutății corporale	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

[1] Include paronichie, infecție a unghiilor, infecție a patului unghial
[2] Include cistită, infecție de tract urinar
[3] Include hipokaliemie, valori scăzute ale potasiului în sânge
[4] Include rinoree, inflamație nazală
[5] Include stomatită, stomatită aftoasă, inflamație a mucoaselor, ulcerații orale, eroziuni ale mucoaselor
[6] Include grupul de termeni preferați pentru erupții cutanate tranzitorii
[7] Include prurit, prurit generalizat
[8] Include dermatită acneiformă, acnee

Valori anormale ale testelor funcției hepatice

Au fost observate rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv valori serice crescute ale ALT și AST) la pacienții la care s-a administrat GIOTRIF 40 mg. Aceste creșteri au fost în general tranzitorii și nu au dus la întreruperea tratamentului. Creșteri de Gradul 2 (> 2,5-5,0 ori (LSN)) ale ALT au fost înregistrate la < 8% dintre pacienții tratați cu acest medicament. Creșteri de Gradul 3 (> 5,0 până la 20,0 ori LSN) au fost înregistrate la < 4% dintre pacienții tratați cu GIOTRIF (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

RA foarte frecvente la pacienții tratați cu GIOTRIF, raportate la cel puțin 10% dintre pacienți în studiul LUX-Lung 8, sunt clasificate conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Neoplasmului (NCI-CTC) în Tabelul 5.

Tabelul 5: Reacții adverse foarte frecvente în studiul LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/zi) N = 392			**Erlotinib** N = 395		
Gradul NCI-CTC	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infecții și infestări						
Paronichie[1]	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Tulburări metabolice și de nutriție						
Scăderea apetitului alimentar	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Tulburări gastro-intestinale						
Diaree	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatită[2]	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Greață	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție cutanată tranzitorie[3]	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatită acneiformă[4]	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Raportarea frecvenței pacienților cu RA de orice cauză
[1] Include paronichie, infecție a unghiilor, infecție a patului unghial
[2] Include stomatită, stomatită aftoasă, inflamare a mucoaselor, ulcerații orale, eroziuni ale mucoasei bucale, eroziuni ale mucoaselor, ulcerații ale mucoaselor
[3] Include grupul de termeni preferați pentru erupții cutanate tranzitorii
[4] Include acnee, acnee pustuloasă, dermatită acneiformă

Valori anormale ale testelor funcției hepatice
Au fost observate rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv valori crescute ale ALT și AST) la pacienții la care s-a administrat GIOTRIF 40 mg. Aceste creșteri au fost în general tranzitorii și nu au dus la întreruperea tratamentului. Creșteri de Gradul 2 ale ALT au fost înregistrate la 1% și creșteri de Gradul 3 la 0,8% dintre pacienții tratați cu GIOTRIF (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome
Cea mai mare doză de afatinib studiată la un număr limitat de pacienți în studiile clinice de Fază I a fost de 160 mg, o dată pe zi, timp de 3 zile și 100 mg, o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. Reacțiile adverse observate la aceste doze au fost în special reacții dermatologice (erupție cutanată tranzitorie/acnee) și gastrointestinale (în special diaree). Supradozajul la 2 adolescenți sănătoși care a presupus ingerarea a câte 360 mg de afatinib (ca parte a unei ingestii de medicamente amestecate) a fost asociat cu evenimente adverse ca greață, vărsături, astenie, amețeli, cefalee, dureri abdominale și creșterea valorilor serice ale amilazelor (< 1,5 ori LSN). Ambele cazuri s-au recuperat după aceste reacții adverse.

Tratament
Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu acest medicament. În caz de suspiciune de supradozaj, administrarea GIOTRIF trebuie întreruptă și se va iniția tratament simptomatic.

Dacă este indicat, se poate induce eliminarea afatinibului neabsorbit prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EB03

Mecanism de acțiune
Afatinib este un blocant potent și selectiv, ireversibil, al familiei ErbB. Afatinib se leagă covalent și blochează ireversibil semnalizarea de la toți homo- și heterodimerii formați de membrii familiei ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 și ErbB4.

Efecte farmacodinamice

Semnalizarea ErbB aberantă, declanșată de mutații și/sau de amplificări ale receptorilor, și/sau supraexprimarea ligandului contribuie la fenotipul malign. Mutațiile EGFR definesc un subtip molecular distinct de cancer pulmonar.

În modele non-clinice de boală cu dereglare a căii ErbB, afatinib ca agent unic blochează în mod eficient semnalizarea receptorilor ErbB având ca rezultat inhibarea creșterii tumorii sau regresia tumorii. Tumorile NSCLC cu mutații comune activatoare EGFR (Del 19, L858R) și câteva mutații EGFR mai puțin frecvente ale exonului 18 (G719X) și ale exonului 21 (L861Q) sunt deosebit de sensibile la tratamentul cu afatinib în condiții clinice și non-clinice. Activitate non-clinică și/sau clinică limitată a fost observată la tumori NSCLC cu mutații de inserție în exonul 20.

Achiziția unei mutații T790M secundare reprezintă un mecanism major de rezistență dobândită la afatinib și dozarea genetică a alelelor conținând T790M se corelează cu gradul de rezistență *in vitro*. Mutația T790M se regăsește la aproximativ 50% din tumorile pacienților în cursul progresiei bolii sub tratament cu afatinib, la care EGFR TKI îndreptate împotriva T790M pot fi considerate ca opțiune pentru următoarea linie de tratament. Alte mecanisme potențiale de rezistență la afatinib au fost sugerate în cadru preclinic, iar amplificarea genei MET a fost observată clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

GIOTRIF la pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) cu mutații EGFR

LUX-Lung 3
Au fost evaluate eficacitatea și siguranța GIOTRIF ca tratament de primă linie la pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat (stadiul IIIB sau IV), pozitiv pentru mutație EGFR, într-un studiu internațional, randomizat, multicentric, deschis. Pacienții au fost testați pentru prezența a 29 de mutații EGFR diferite, folosind o metoda bazată pe reacția în lanț a polimerazei (PCR) (TheraScreen®: kit pentru mutația EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Pacienții au fost randomizați (2:1) să utilizeze doza de GIOTRIF 40 mg administrată oral o dată pe zi sau până la 6 cicluri de pemetrexed/cisplatină. Dintre pacienți randomizați, 65% au fost femei, vârsta medie a fost de 61 de ani, scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (39%) sau 1 (61%), 26% au fost caucazieni și 72% au fost asiatici. 89% dintre pacienți au prezentat mutații EGFR comune (Del 19 sau L858R).

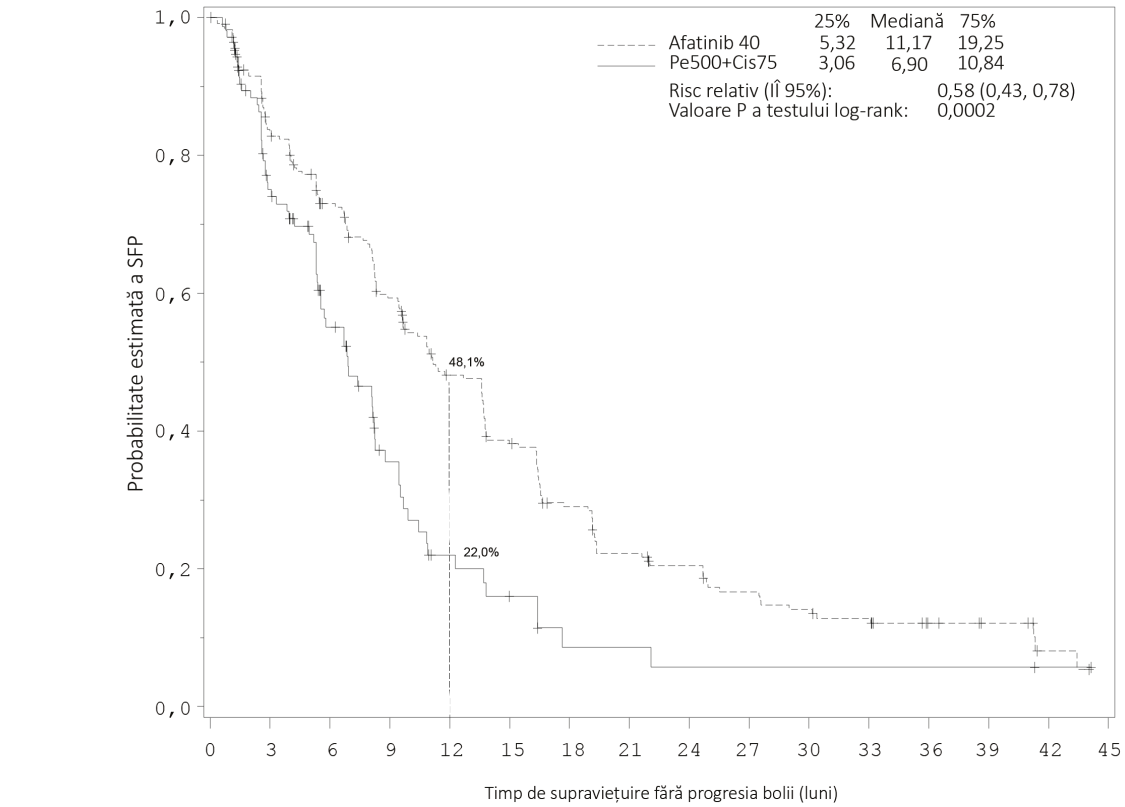
Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), evaluată independent; criteriile secundare de evaluare au inclus supraviețuirea generală și rata de răspuns obiectiv. La momentul analizei, pe 14 noiembrie 2013, 176 pacienți (76,5%) din brațul de tratament cu afatinib și 70 pacienți (60,9%) din brațul de tratament cu chimioterapie au prezentat un eveniment care a contribuit la analiza SFP, adică progresia bolii conform determinării prin evaluare centrală independentă sau deces. Rezultatele referitoare la eficacitate sunt furnizate în Figura 1, Tabelele 6 și 7.

LUX-Lung 6
Eficacitatea și siguranța GIOTRIF la pacienții asiatici cu adenocarcinom pulmonar pozitiv pentru mutație EGFR în stadiul IIIB/IV, avansat local sau metastazat au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis. Similar cu LUX-Lung 3, pacienții cu NSCLC netratați anterior au

fost testați pentru prezența mutațiilor EGFR folosind TheraScreen®: kit pentru mutația EGFR29 (Qiagen Manchester Ltd). Dintre pacienții randomizați, 65% au fost femei, vârsta mediană fiind de 58 ani, și toți pacienții au fost de rasă asiatică. Pacienții cu mutații EGFR comune au reprezentat 89% din populația de studiu.

Criteriul principal de evaluare a fost SFP, conform determinării prin evaluare centrală independentă; criteriile secundare de evaluare au inclus SG și RRO.
Ambele studii au indicat o îmbunătățire semnificativă a SFP în cazul pacienților pozitivi pentru mutația EGFR tratați cu GIOTRIF, comparativ cu chimioterapia. Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Figura 1 (LUX-Lung 3) și Tabelele 6 și 7 (LUX-Lung 3 și 6). Tabelul 7 prezintă rezultatele în subgrupurile de pacienți cu două mutații EGFR comune – Del 19 și L858R.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFP evaluată independent, pe grupuri de tratament în studiul LUX-Lung 3 (populația totală)



Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate pentru GIOTRIF comparativ cu pemetrexed/cisplatină (LUX-Lung 3) și gemcitabină/cisplatină (LUX-Lung 6) (evaluare independentă)

	LUX-Lung 3		**LUX-Lung 6**	
	GIOTRIF (N = 230)	**Pemetrexed/ Cisplatină** (N = 115)	**GIOTRIF** (N = 242)	**Gemcitabină/ Cisplatină** (N = 122)
Supraviețuirea fără progresie a bolii Luni (mediană)	11,2	6,9	11,0	5,6
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
valoarea p[1]	0,0002		< 0,0001	
Rata SFP la 1 an	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Rata de răspuns obiectiv (RRO) (CR+PR)[2]	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Raportul cotelor (IÎ 95%)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
valoarea p[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Supraviețuire generală (SG) Luni (mediană)	28,2	28,2	23,1	23,5
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
valoarea p[1]	0,3850		0,6137	

[1] Valoarea p pentru SFP/SG pe baza unui test log-rank stratificat; valoarea p pentru rata de răspuns obiectiv pe baza regresiei logaritmice

[2] RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate prin prisma SFP și SG pentru GIOTRIF comparativ cu pemetrexed/cisplatină (LUX-Lung 3) și gemcitabină/cisplatină (LUX-Lung 6) la subgrupurile predefinite cu mutație EGFR Del 19 și L858R (evaluare independentă)

	LUX-Lung 3		**LUX-Lung 6**	
Del 19	**GIOTRIF** (N = 112)	**Pemetrexed/ Cisplatină** (N = 57)	**GIOTRIF** (N = 124)	**Gemcitabină/ Cisplatină** (N = 62)
Supraviețuirea fără progresie a bolii Luni (mediană)	13,8	5,6	13,1	5,6
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
valoarea p[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Supraviețuire generală (SG) Luni (mediană)	33,3	21,1	31,4	18,4
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
valoarea p[1]	0,0015		0,0229	
L858R	**GIOTRIF** (N = 91)	**Pemetrexed/ Cisplatină** (N = 47)	**GIOTRIF** (N = 92)	**Gemcitabină/ Cisplatină** (N = 46)
Supraviețuirea fără progresie a bolii Luni (mediană)	10,8	8,1	9,6	5,6
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
valoarea p[1]	0,2191		< 0,0001	
Supraviețuire generală (SG) Luni (mediană)	27,6	40,3	19,6	24,3
Risc relativ (RR) (IÎ 95%)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
valoarea p[1]	0,2919		0,3432	

[1] Valoarea p pentru SFP/SG pe baza unui test log-rank stratificat

În subgrupul predefinit al mutațiilor comune (Del 19 și L858R combinate) pentru GIOTRIF și chimioterapie, valoarea mediană a SFP a fost de 13,6 luni față de 6,9 luni (RR 0,48; IÎ 95% 0,35-0,66; p < 0,0001; N = 307) în studiul LUX-Lung 3 și, respectiv, de 11,0 luni față de 5,6 luni (RR 0,24; IÎ 95% 0,17-0,35; p < 0,0001; N = 324) în studiul LUX-Lung 6.

Beneficiul de supraviețuire fără progresia bolii a fost însoțit de ameliorarea simptomelor legate de boală și a întârziat timpul până la agravarea acestora (vezi tabelul 8). De-a lungul timpului, scorurile medii pentru calitatea globală a vieții, statusul de sănătate general și funcționarea fizică, de rol, cognitivă, socială și emoțională au fost semnificativ mai bune pentru GIOTRIF.

Tabelul 8: Rezultatele referitoare la simptome pentru GIOTRIF față de chimioterapie în studiile LUX-Lung 3 și LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 și QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Tuse	**Dispnee**	**Durere**
% pacienți cu ameliorarea simptomelor [a]	67% față de 60%; p = 0,2133	65% față de 50%; p = 0,0078	60% față de 48%; p = 0,0427
Întârzierea valorii mediane a timpului până la agravare (luni) [a,b]	27,0 vs. 8,0 RR 0,60; p = 0,0062	10,4 vs. 2,9 RR 0,68; p = 0,0129	4,2 vs. 3,1 RR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Tuse	**Dispnee**	**Durere**
% pacienți cu ameliorarea simptomelor [a]	76% față de 55%; p = 0,0003	71% față de 48%; p < 0,0001	65% față de 47%; p = 0,0017
Întârzierea valorii mediane a timpului până la agravare (luni) [a,b]	31,1 vs. 10,3 RR 0,46; p = 0,0001	7,7 vs. 1,7 RR 0,53; p < 0,0001	6,9 vs. 3,4 RR 0,70; p = 0,0220

[a] valori prezentate pentru GIOTRIF față de chimioterapie, valoarea p bazată pe regresie logistică
[b] valoarea p pentru timpul până la agravare, pe baza testului log-rank stratificat

LUX-Lung 2
LUX-Lung 2 a fost studiu de Fază II cu un singur braț, care a inclus 129 de pacienți cu adenocarcinom pulmonar stadiul IIIB sau IV cu mutații EGFR, la care nu s-a administrat anterior tratament cu ITK EGFR. Pacienții au fost înrolați pentru a utiliza tratament de primă linie (N = 61) sau de a doua linie (N = 68) (adică după eșecul unui tratament chimioterapic anterior). La 61 de pacienți tratați de primă linie, RRO confirmat a fost 65,6%, iar RCB a fost de 86,9% conform evaluării independente. Valoarea mediană a SFP a fost de 12,0 luni conform evaluării independente. Eficacitatea a fost la fel de mare în grupul de pacienți care au primit anterior chimioterapie (N = 68, RRO 57,4%; SFP mediană conform evaluării independente 8 luni). Scorurile mediane actualizate de supraviețuire generală pentru prima și a doua linie au fost 31,7 luni și, respectiv, 23,6 luni.

LUX-Lung 7
LUX-Lung 7 este un studiu randomizat, global, în regim deschis, de Fază IIb, pentru investigarea eficacității și siguranței GIOTRIF la pacienți cu adenocarcinom pulmonar local avansat sau metastazat (stadiul IIIB sau IV) cu mutații EGFR, ca primă linie de tratament. Pacienții au fost selectați pentru prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (Del 19 și/sau L858R) utilizând setul TheraScreen® EGFR RGQ PCR, Qiagen Manchester Ltd. Pacienții (N = 319) au fost randomizați (1:1) să utilizeze GIOTRIF 40 mg pe cale orală o dată pe zi (N = 160) sau gefitinib 250 mg pe cale orală o dată pe zi (N = 159). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul mutațiilor EGFR (Del 19, L858R) și de prezența metastazelor cerebrale (da; nu).

În rândul pacienților randomizați, 62% au fost de sex feminin, vârsta mediană a fost de 63 ani, 16% dintre pacienți au prezentat metastaze cerebrale, statusul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (31%) sau 1 (69%), 57% au fost de rasă asiatică și 43% de rasă neasiatică. Pacienții au avut o probă tumorală cu o mutație EGFR clasificată fie ca deleție a exonului 19 (58%), fie ca substituții ale L858R la nivelul exonului 21 (42%).

Criteriile co-principale de evaluare includ SFP stabilită prin evaluare independentă și SG. Criteriile secundare de evaluare includ RRO și RCB. GIOTRIF a îmbunătățit semnificativ SFP și RRO la pacienții cu status pozitiv al mutațiilor EGFR comparativ cu gefitinib. Rezultatele de eficacitate sunt sintetizate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate pentru GIOTRIF comparativ cu gefitinib (LUX-Lung 7), pe baza analizei primare la data de august 2015-

	GIOTRIF (N = 160)	**Gefitinib** (N = 159)	**Risc relativ/ Raportul cotelor** (IÎ 95%) **Valoare p[2]**
SFP mediană (luni), populația de studiu totală	11,0	10,9	RR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Rata SFP la 18 luni	27%	15%	
Rata SFP la 24 luni	18%	8%	
SG mediană (luni)[1], populația de studiu totală	27,9	24,5	RR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
În viață la 18 luni	71%	67%	
În viață la 24 luni	61%	51%	
Rata de răspuns obiectiv (CR+PR)[3]	70%	56%	Rap. cotelor 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

[1] Rezultatele SG pe baza analizei primare a SG din aprilie 2016, cu rate ale evenimentelor de 109 (68,1%) și 117 (73,6%) în brațul cu GIOTRIF și, respectiv, gefitinib.
[2] Valoarea p pentru SFP/SG pe baza unui test log-rank stratificat; valoarea p pentru rata de răspuns obiectiv pe baza regresiei logistice stratificate
[3] CR = răspuns complet; PR = răspuns parțial

Riscul relativ pentru SFP la pacienții cu mutații DEL 19 și mutații L858R a fost de 0,76 (IÎ 95% [0,55, 1,06]; p = 0,1071) și, respectiv, 0,71 (IÎ 95% [0,47, 1,06]; p = 0,0856) pentru afatinib comparativ cu gefitinib.

Analiza eficacității GIOTRIF la pacienții la care nu s-a administrat anterior tratament cu ITK EGFR, cu tumori care prezintă mutații EGFR mai puțin frecvente (LUX-Lung 2, -3 și -6)
În cadrul a trei studii clinice efectuate cu GIOTRIF cu genotiparea prospectivă a tumorilor (studiile de fază 3 LUX-Lung 3 și -6 și studiul de fază 2 cu un singur grup LUX-Lung 2), a fost realizată o analiză a datelor de la un total de 75 de pacienți la care nu s-a administrat anterior tratament cu ITK, cu adenocarcinoame pulmonare avansate (stadiul IIIb-IV) care prezentau mutații EGFR mai puțin frecvente, definite drept toate mutațiile cu excepția mutațiilor Del 19 și L858R. Pacienții au fost tratați cu GIOTRIF 40 mg (în toate cele trei studii) sau 50 mg (în studiul LUX-Lung 2), cu administrare orală, o dată pe zi.

La pacienții cu tumori care prezintă mutația de substituție G719X (N = 18), L861Q (N = 16) sau S768I (N = 8), RRO confirmată a fost de 72,2%, 56,3%, respectiv 75,0 %, iar durata mediană a răspunsului a fost de 13,2 luni, 12,9 luni și, respectiv, 26,3 luni.

La pacienții cu tumori care prezentau inserții la nivelul exonului 20 (N = 23), RRO confirmată a fost de 8,7%, iar durata mediană a răspunsului a fost de 7,1 luni. La pacienții care prezentau mutații T790M *de novo* (N = 14), RRO confirmată a fost de 14,3 %, iar durata mediană a răspunsului a fost de 8,3 luni.

GIOTRIF la pacienții cu NSCLC cu aspect histologic scuamos

Eficacitatea și siguranța GIOTRIF ca a doua linie de tratament la pacienții cu NSCLC avansat cu aspect histologic scuamos au fost investigate în cadrul studiului randomizat, deschis, global, de fază III, LUX-Lung 8. Pacienții cărora li s-au administrat cel puțin 4 cicluri de tratament pe bază de platină în cadrul primei linii de tratament au fost ulterior randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra GIOTRIF 40 mg sau erlotinib 150 mg zilnic până la apariția progresiei bolii. Randomizarea s-a făcut în mod stratificat după rasă (est-asiatici față de non-est-asiatici). Criteriul principal de

evaluare a fost SFP; SG a reprezentat criteriul secundar de evaluare cheie. Alte criterii secundare de evaluare au inclus RRO, RCB, modificarea dimensiunii tumorii și HRQOL.
Dintre cei 795 pacienți randomizați, majoritatea au fost de sex masculin (84%), de rasă albă (73%), fumători în prezent sau în antecedente (95%), cu status de performanță inițial ECOG 1 (67%) și ECOG 0 (33%).
GIOTRIF utilizat ca linia a doua de tratament a îmbunătățit semnificativ SFP și SG la pacienții cu NSCLC, comparativ cu erlotinibul. Rezultatele referitoare la eficacitate, la momentul analizei primare a SG, incluzând toți pacienții randomizați, sunt rezumate în Figura 2 și în Tabelul 10.

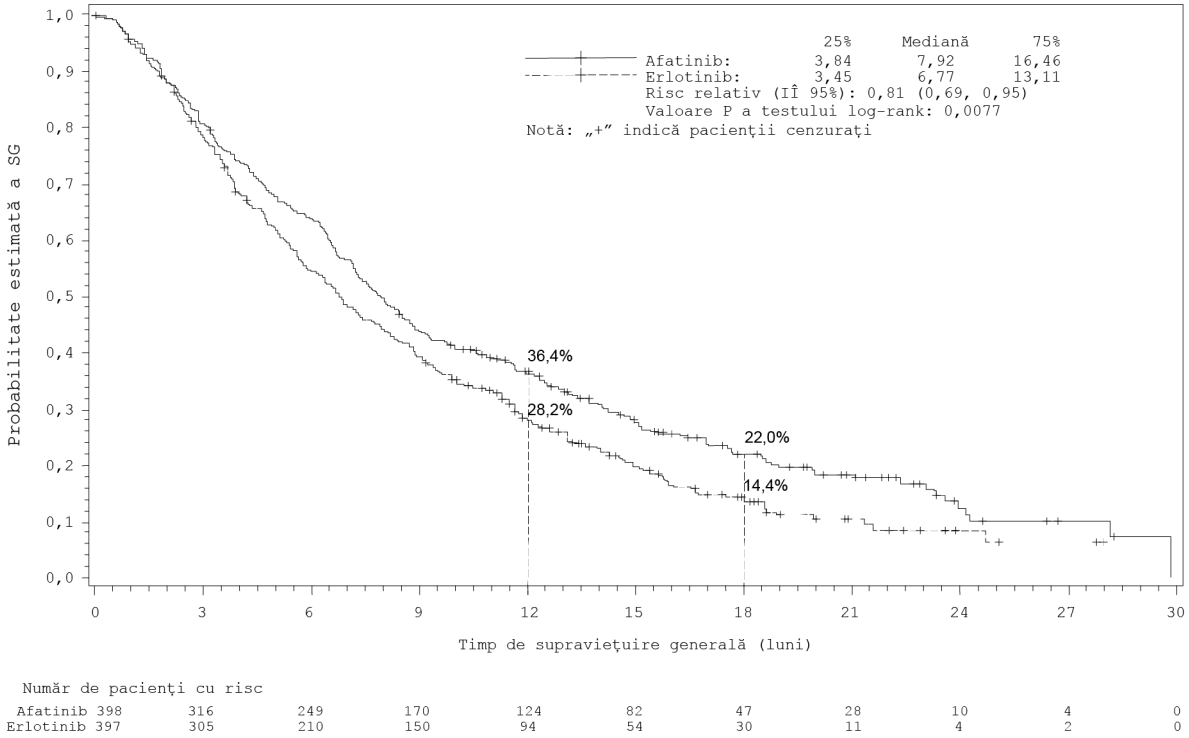
Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate pentru GIOTRIF față de erlotinib în cadrul studiului LUX-Lung 8, pe baza analizei primare a SG, incluzând toți pacienții randomizați

	GIOTRIF (N = 398)	**Erlotinib** (n = 397)	**Risc relativ/ Raportul cotelor** (IÎ 95%)	**valoarea p[2]**
SFP **Luni (mediană)**	2,63	1,94	RR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
SG **Luni (mediană)**	7,92	6,77	RR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
În viață la 12 luni **În viață la 18 luni**	36,4% 22,0%	28,2% 14,4%		
Rata de răspuns obiectiv (RC+RP)[1]	5,5%	2,8%	Rap. cotelor 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Durata răspunsului **Luni (mediană)**	7,29	3,71		

[1] RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial
[2] Valoarea p pentru SFP/SG pe baza unui test log-rank stratificat; valoarea p pentru rata de răspuns obiectiv, bazată pe regresie logistică

Riscul relativ privind supraviețuirea generală la pacienții cu vârsta < 65 ani a fost de 0,68 (IÎ 95% 0,55, 0,85), iar la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste a fost de 0,95 (IÎ 95% 0,76, 1,19).

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru SG, pe grupuri de tratament în studiul LUX-Lung 8



Beneficiul în ceea ce privește SFP a fost însoțit de o ameliorare a simptomelor legate de boală și o prelungire a timpului până la apariția deteriorării (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele referitoare la simptome pentru GIOTRIF comparativ cu erlotinib în studiul LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 și QLQ-LC13)

	Tuse	**Dispnee**	**Durere**
% pacienți cu ameliorare[a, c]	43% față de 35%; p = 0,0294	51% față de 44%; p = 0,0605	40% față de 39%; p = 0,7752
Prelungirea timpului până la apariția deteriorării (luni) [b, c]	4,5 față de 3,7 RR 0,89; p = 0,2562	2,6 față de 1,9 RR 0,79; p = 0,0078	2,5 față de 2,4 RR 0,99; p = 0,8690

[a] valori prezentate pentru GIOTRIF comparativ cu erlotinib, valoarea p bazată pe regresie logistică
[b] valoarea p pentru timpul până la apariția deteriorării pe baza unui test log-rank stratificat
[c] valorile p nu au fost ajustate pentru multiplicitate

Eficacitatea în tumorile EGFR-negative nu a fost stabilită.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acest medicament la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile NSCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Cu toate acestea, dezvoltarea pediatrică a fost studiată la pacienți copii și adolescenți cu alte afecțiuni.

Un studiu de fază I/II, multicentric, în regim deschis, cu creșterea dozei, a evaluat siguranța și eficacitatea GIOTRIF la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani cu tumori neuroectodermice, rabdomiosarcom și/sau alte tumori solide recidivante/refractare cu dereglare cunoscută a căii ErbB, indiferent de histologia tumorii. În total, 17 pacienți au fost tratați în partea de stabilire a dozei a studiului. În partea de extensie la doza maximă tolerată (DMT) a studiului, la 39 pacienți, selectați pe baza markerilor biologici pentru dereglarea căii ErbB, s-a administrat GIOTRIF în doză de 18 mg/m²/zi. În această parte de extensie, nu au fost observate răspunsuri

obiective la 38 pacienți, inclusiv 6 pacienți cu gliom de grad înalt (GGI) refractar, 4 pacienți cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID), 8 pacienți cu ependimom și 20 pacienți cu alte histologii. Un pacient cu tumoare cerebrală de tip neuronal-glial cu fuziune a genelor CLIP2-EGFR a prezentat un răspuns parțial confirmat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Profilul reacțiilor adverse ale GIOTRIF la pacienții copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
După administrarea orală a GIOTRIF, C_{max} a afatinibului a fost observată la aproximativ 2 până la 5 ore după administrare. Valorile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ au crescut mai mult decât proporțional în intervalul de doze de GIOTRIF cuprins între 20 mg și 50 mg. Expunerea sistemică la afatinib este redusă cu 50% (C_{max}) și 39% ($ASC_{0-\infty}$) atunci când medicamentul este administrat împreună cu alimente bogate în lipide, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pe baza datelor analizei farmacocinetice a populației provenite din studiile clinice efectuate în diferite tipuri de tumori, a fost observată o scădere medie de 26% a $ASC_{\tau\ ss}$ atunci când au fost consumate alimente cu 3 ore înainte de sau cu 1 oră după administrarea GIOTRIF. Prin urmare, nu trebuie consumate alimente cu cel puțin 3 ore înainte de și cu cel puțin 1 oră după administrarea GIOTRIF (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Distribuție
In vitro, legarea afatinib de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 95%. Afatinib se leagă de proteine atât ne-covalent (legare convențională), cât și covalent.

Metabolizare
In vivo, reacțiile metabolice catalizate de enzime au o influență neglijabilă asupra afatinib. Principalii metaboliți circulanți ai afatinib sunt legați covalent de proteine.

Eliminare
La om, afatinib este eliminat predominant prin materii fecale. După administrarea orală a unei soluții de afatinib 15 mg, 85,4% din doză a fost regăsită în materiile fecale și 4,3% în urină. Componentul principal, afatinib, a reprezentat 88% din doza regăsită. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare al afatinib este de aproximativ 37 ore. Astfel, concentrațiile plasmatice de afatinib la starea de echilibru au fost atinse în 8 zile de administrări repetate de doze afatinib, determinând o acumulare de 2,77 ori ($ASC_{0-\infty}$) și 2,11 ori (C_{max}). La pacienții tratați cu afatinib timp de mai mult de 6 luni, se estimează un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 344 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Mai puțin de 5% dintr-o doză unică de afatinib se excretă pe cale renală. Expunerea la afatinib la subiecții cu insuficiență renală a fost comparată cu cea de la voluntari sănătoși, în urma administrării unei doze unice de GIOTRIF 40 mg. Subiecții cu insuficiență renală moderată (n = 8; RFGe 30-59 ml/min/1,73 m², conform formulei modificării dietei în boala renală[Modification of Diet in Renal Disease, MDRD]) au prezentat o expunere de 101% (C_{max}) și 122% (ASC_{0-tz}) comparativ cu lotul de control format din subiecți sănătoși. Subiecții cu insuficiență renală severă (n = 8; RFGe 15-29 ml/min/1,73 m², conform formulei MDRD) au prezentat o expunere de 122% (C_{max}) și 150% (ASC_{0-tz}) comparativ cu lotul de control format din subiecți sănătoși. Pe baza acestui studiu și a analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice privind diverse tipuri de tumori, s-a concluzionat că nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-89 ml/min/1,73 m²), moderată (RFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) sau severă (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m²), însă pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați (vezi „Analiza farmacocinetică a populației în grupe speciale" de mai jos și pct. 4.2). GIOTRIF nu a fost studiat la pacienții cu RFGe < 15 ml/min/1,73 m² sau la cei care efectuează ședințe de dializă.

Insuficiență hepatică
Afatinib se elimină predominant prin excreție biliară/materii fecale. După administrarea unei doze unice de GIOTRIF 50 mg, subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) au avut o expunere similară comparativ cu voluntarii sănătoși. Acest fapt este în concordanță cu datele de farmacocinetică a populației provenite din studiile clinice efectuate în diferite tipuri de tumori (vezi „Analiza farmacocinetică a populației în grupe speciale" de mai jos). Nu pare a fi necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiată farmacocinetica afatinib la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.4).

Analiza farmacocinetică a populației în grupe speciale
A fost efectuată analiza farmacocinetică a populației la 927 de pacienți cu neoplazie (764 cu NSCLC) cărora li s-a administrat GIOTRIF în monoterapie. Nu a fost considerată necesară ajustarea dozei inițiale pentru niciuna dintre următoarele covariabile testate.

Vârstă
Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani-87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Greutatea corporală
Expunerea plasmatică ($ASC_{\tau, ss}$) a crescut cu 26% pentru un pacient cu greutatea de 42 kg (percentila 2,5) și a scăzut cu 22% pentru un pacient cu greutatea de 95 kg (percentila 97,5) comparativ cu un pacient cu o greutate de 62 kg (greutatea corporală medie a pacienților în populația totală de pacienți).

Sex
Pacienții de sex feminin au avut o expunere plasmatică cu 15% mai mare ($ASC_{\tau, ss}$, corectată în funcție de greutatea corpului), comparativ cu pacienții de sex masculin.

Rasă
Pe baza unei analize farmacocinetice a populației, incluzând pacienți din grupuri de rasă asiatică, caucaziană și neagră, rasa nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii afatinib. Datele privind grupurile ce aparțin rasei negre sunt limitate.

Insuficiență renală
Expunerea la afatinib a crescut moderat cu scăderea clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}, calculat după metoda Cockcroft Gault), de exemplu pentru un pacient cu Cl_{Cr} de 60 ml/min sau 30 ml/min expunerea ($ASC_{\tau, ss}$) la afatinib a crescut cu 13% și, respectiv, 42%, și a scăzut cu 6% și 20% pentru un pacient cu Cl_{Cr} de 90 ml/min sau, respectiv, 120 ml/min, comparativ cu un pacient cu Cl_{Cr} de 79 ml/min (Cl_{Cr} median la pacienții din populația generală de pacienți analizată).

Insuficiență hepatică
Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată identificați prin rezultate anormale ale testelor hepatice nu au prezentat o modificare semnificativă a expunerii la afatinib. În cazul insuficienței hepatice moderate și severe, datele disponibile sunt limitate.

Alte caracteristici ale pacienților/factori intrinseci
Alte caracteristici ale pacienților/factori intrinseci cu un impact semnificativ asupra expunerii la afatinib au fost: scorul de performanță ECOG, concentrațiile plasmatice de lactat dehidrogenază, concentrațiile plasmatice de fosfatază alcalină și proteinemia totală. Dimensiunile individuale ale efectelor acestor co-variabile nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic. Antecedentele de fumat, consumul de alcool (date limitate) sau prezența metastazelor hepatice nu au avut un impact semnificativ asupra farmacocineticii afatinib.

Copii și adolescenți
După administrarea de afatinib 18 mg/m^2, expunerea la starea de echilibru (ASC și C_{max}) la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani a fost comparabilă cu cea observată la

adulții cărora li s-a administrat afatinib 40-50 mg (vezi și pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Alte informații cu privire la interacțiunile medicamentoase

Interacțiuni cu sistemele de transport implicate în absorbția medicamentului
Datele *in vitro* au indicat că sunt puțin probabile interacțiunile medicamentoase cu afatinib ca urmare a inhibării OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 și transportatorilor OCT3.

Interacțiuni cu enzimele citocromului P450 (CYP)
La om, s-a constatat că reacțiile metabolice catalizate de enzime au un rol neglijabil în metabolizarea afatinib. Aproximativ 2% din doza de afatinib a fost metabolizată de FMO3, iar N-demetilarea dependentă de CYP3A4 a fost prea redusă cantitativ pentru a fi detectată. Afatinib nu este un inhibitor sau un inductor al enzimelor CYP. Prin urmare, este puțin probabil ca acest medicament să interacționeze cu alte medicamente care modulează sau sunt metabolizate de enzimele CYP.

Efectul inhibării UDP-glucuronoziltransferazei1A1 (UGT1A1) asupra afatinib
Datele *in vitro* au indicat că sunt puțin probabile interacțiunile medicamentoase cu afatinib ca urmare a inhibării UGT1A1.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea orală de doze unice la șoareci și șobolani a indicat un potențial toxic acut scăzut al afatinib. În studiile cu administrări orale repetate cu durata de până la 26 săptămâni la șobolani sau 52 de săptămâni la porci pitici, principalele efecte au fost identificate la nivelul pielii (modificări dermice, atrofie epitelială și foliculită la șobolani), tractului gastro-intestinal (diaree, eroziuni la nivelul stomacului, atrofie epitelială la șobolani și porci pitici) și rinichilor (necroză papilară la șobolani). În funcție de efect, aceste modificări au apărut la expuneri sub, în intervalul de sau peste nivelurile relevante din punct de vedere clinic. În plus, a fost observată la ambele specii, în diferite organe, atrofia mediată farmacodinamic a epiteliului.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere
Pe baza mecanismului de acțiune, toate medicamentele care vizează EGFR, inclusiv GIOTRIF, au potențialul de a produce efecte dăunătoare asupra fătului. Studiile efectuate cu afatinib asupra dezvoltării embrio-fetale nu au evidențiat semne de teratogenitate. Expunerea sistemică totală respectivă (ASC) a fost fie puțin mai mare (2,2 ori la șobolani) sau mai mică (0,3 ori la iepuri), față de valorile de expunere obținute la pacienți.

Administrarea de afatinib marcat radioactiv pe cale orală la șobolani în a 11-a zi de lactație a fost urmată de excreția sa în lapte.

Un studiu efectuat asupra fertilității la șobolani masculi și femele, cu doze până la doza maximă tolerată, nu a evidențiat un impact semnificativ asupra fertilității. Expunerea sistemică totală (ASC_{0-24}) atinsă la șobolanii masculi și femele a fost în intervalul observat la pacienți sau mai mică (1,3 ori și, respectiv, 0,51 ori).
Un studiu efectuat la șobolani cu administrare pe cale orală de doze până la dozele maxime tolerate nu a evidențiat un impact semnificativ asupra dezvoltării pre/post-natale. Cea mai mare expunere sistemică totală (ASC_{0-24}) observată la femelele de șobolani a fost mai mică decât cea observată la pacienți (0,23 ori).

Fototoxicitate
Un test de fototoxicitate 3T3 efectuat cu afatinib *in vitro* a demonstrat că afatinib poate avea potențial de fototoxicitate.

Carcinogenitate
Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu GIOTRIF.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu (E470b)

Film

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
Hipromeloză (E464)
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E553b)
Polisorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 și 50 mg comprimate filmate
Hipromeloză (E464)
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E553b)
Polisorbat 80 (E433)
Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister perforat cu doze unitare din PVC/PVDC. Fiecare blister este ambalat împreună cu un plic desicant într-o pungă din aluminiu laminat și conține 7 × 1 comprimate filmate. Ambalaje disponibile 7 × 1, 14 × 1 sau 28 × 1 comprimate filmate per pachet.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
EU/1/13/879/007
EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 septembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (CUTIE PENTRU BLISTER pentru 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
afatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg afatinib (sub formă de dimaleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GIOTRIF 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE DE ALUMINIU pentru 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
afatinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

Boehringer Ingelheim (siglă)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT pentru 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 20 mg comprimate
afatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (CUTIE PENTRU BLISTER pentru 30 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
afatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 30 mg afatinib (sub formă de dimaleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GIOTRIF 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE DE ALUMINIU pentru 30 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
afatinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

Boehringer Ingelheim (siglă)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT pentru 30 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 30 mg comprimate
afatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (CUTIE PENTRU BLISTER pentru 40 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
afatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 40 mg afatinib (sub formă de dimaleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GIOTRIF 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE DE ALUMINIU pentru 40 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
afatinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

Boehringer Ingelheim (siglă)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT pentru 40 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 40 mg comprimate
afatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (CUTIE PENTRU BLISTER pentru 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
afatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 50 mg afatinib (sub formă de dimaleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GIOTRIF 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE DE ALUMINIU pentru 50 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
afatinib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

Boehringer Ingelheim (siglă)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT pentru 50 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GIOTRIF 50 mg comprimate
afatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

GIOTRIF 20 mg comprimate filmate
afatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF
3. Cum să luați GIOTRIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GIOTRIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează

GIOTRIF este un medicament care conține substanța activă afatinib. Acesta acționează prin blocarea activității unui grup de proteine denumite familia ErbB (inclusiv EGFR [receptorul factorului de creștere epidermal sau ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 și ErbB4). Aceste proteine sunt implicate în creșterea și răspândirea celulelor canceroase și pot fi afectate de schimbări (mutații) ale genelor care le produc. Prin blocarea activității acestei familii de proteine, acest medicament poate inhiba creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Acest medicament este utilizat de unul singur pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip specific de cancer al plămânilor (cu alt fel de celule decât celule mici):
- caracterizat printr-o modificare (mutație) a genei pentru EGFR. GIOTRIF vă poate fi prescris ca tratament inițial sau în cazul în care tratamentul inițial cu chimioterapie a fost insuficient.
- de tip scuamos, dacă tratamentul chimioterapic anterior a fost insuficient.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF

Nu luați GIOTRIF
- dacă sunteți alergic la afatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:
- dacă sunteți femeie, aveți o greutate corporală mai mică de 50 kg sau aveți probleme cu rinichii. Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape, deoarece reacțiile adverse pot fi mai pronunțate.
- dacă aveți antecedente de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- dacă aveți probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate face unele teste ale ficatului. Nu este recomandat tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală severă de ficat.
- dacă aveți antecedente de probleme oculare, cum sunt uscăciune severă a ochilor, inflamație a părții transparente anterioare a ochiului (cornee) sau ulcerații care implică partea exterioară a

ochiului sau dacă utilizați lentile de contact.
- dacă aveți antecedente de probleme ale inimii. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

În timp ce luați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:
- dacă apare diaree. Este important tratamentul diareii de la primele semne.
- dacă vă apar erupții pe piele. Este important tratamentul precoce al erupțiilor de pe piele.
- dacă apar sau se agravează brusc dificultățile la respirație, posibil cu tuse sau febră. Acestea pot fi simptome de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) și pot pune viața în pericol.
- dacă aveți dureri severe la nivelul stomacului sau al intestinelor, febră, frisoane, greață, vărsături sau rigiditate abdominală sau balonare, întrucât acestea ar putea fi simptomele unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcere gastro-intestinale sau boală diverticulară în trecut sau dacă urmați concomitent tratament cu antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru ameliorarea durerilor și tratarea inflamațiilor) sau steroizi (utilizați pentru inflamații sau alergii), întrucât aceste medicamente pot crește riscul respectiv.
- dacă apar sau se agravează roșeața și durerea la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vederea încețoșată și/sau sensibilitatea la lumină. S-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți
GIOTRIF nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți. Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

GIOTRIF împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, dacă sunt administrate înainte de GIOTRIF, medicamentele următoare pot crește concentrația în sânge a GIOTRIF și totodată riscul de apariție a reacțiilor adverse. Din acest motiv acestea trebuie luate cât mai târziu posibil după administrarea dozei de GIOTRIF. Aceasta înseamnă, de preferat, la 6 ore (pentru medicamentele luate de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru medicamentele luate o dată pe zi) după administrarea GIOTRIF.
- Ritonavir, ketoconazol (excepție dacă este în compoziția unui șampon), itraconazol, eritromicină, nelfinavir, saquinavir - utilizate pentru tratamentul diferitelor infecții
- Verapamil, chinidină, amiodaronă - utilizate pentru a trata afecțiuni ale inimii.
- Ciclosporina A, tacrolimus - medicamente care afectează sistemul imunitar.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea GIOTRIF:
- Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital - utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive.
- Sunătoare *(Hypericum perforatum),* un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei.
- Rifampicină, un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur când să luați aceste medicamente.

GIOTRIF poate crește concentrațiile în sânge ale următoarelor medicamente, incluzându-le pe cele prezentate mai jos, dar pot fi și altele:
- Sulfasalazină, utilizată pentru tratarea inflamațiilor/infecțiilor.
- Rosuvastatin, utilizat pentru scăderea colesterolului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua aceste medicamente împreună cu GIOTRIF.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză din acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece există un risc de afectare a copilului înainte de naștere.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament trebuie continuat sau nu.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce luați ultima doză din acest medicament trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca acest medicament să nu fi fost eliminat complet din organismul dumneavoastră.

Alăptarea
Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă aveți simptome legate de tratament care vă afectează vederea (de exemplu, înroșire și/sau iritații ale ochilor, uscăciunea ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină) sau capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, se recomandă să nu conduceți vehicule sau să folosiți utilaje, până când reacția adversă dispare (vezi pct. 4. „Reacții adverse posibile”).

GIOTRIF conține lactoză
Acest medicament conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați GIOTRIF

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze
Doza recomandată este de un comprimat 40 mg în fiecare zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta (crește sau scădea) doza, în funcție de cât de bine tolerați acest medicament.

Când să luați GIOTRIF
- Este important să luați acest medicament fără alimente.
- Luați acest medicament cu cel puțin o oră înainte de a mânca, sau
- Dacă ați mâncat deja, așteptați cel puțin 3 ore înainte de a lua acest medicament.
- Luați acest medicament o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. În acest fel vă amintiți mai ușor să luați acest medicament.
- Nu rupeți, nu mestecați și nu sfărâmați comprimatul.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă plată.

GIOTRIF se administrează oral. Dacă aveți dificultăți de înghițire a comprimatului, îl puteți dizolva într-un pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide. Introduceți comprimatul în apă fără a-l strivi și amestecați din când în când, timp de până la 15 minute, până când comprimatul este descompus în particule foarte mici. Beți imediat lichidul. Apoi umpleți din nou paharul cu apă și beți

pentru a vă asigura că ați luat tot medicamentul.

Dacă nu puteți înghiți și aveți un tub gastric, medicul dumneavoastră poate recomanda ca medicamentul să vă fie administrat prin acest tub.

Dacă luați mai mult GIOTRIF decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puteți prezenta reacții adverse, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul și poate administra tratament simptomatic.

Dacă uitați să luați GIOTRIF
- Dacă următoarea doză este programată peste mai mult de 8 ore, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă următoarea doză trebuie luată în următoarele 8 ore, renunțați la doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită. Apoi continuați să luați comprimatele la intervale regulate, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă (două comprimate o dată în loc de unul) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați GIOTRIF
Nu încetați să luați acest medicament fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât vă este prescris de medicul dumneavoastră. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de medicul dumneavoastră, cancerul dumneavoastră poate crește din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, GIOTRIF poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă cât mai repede posibil medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave descrise mai jos. În unele cazuri poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul și să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul:

- **Diaree** (foarte frecvent, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
  Diaree care durează mai mult de 2 zile sau diaree mai severă care pot duce la pierderea de lichide (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane), concentrații scăzute de potasiu în sânge (frecvent) și deteriorare a funcției renale (frecvent). Diareea poate fi tratată. La primele semne de diaree, trebuie să beți multe lichide. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și începeți tratamentul antidiareic adecvat cât mai curând posibil. Trebuie să aveți medicamente antidiareice la dispoziție înainte să luați GIOTRIF.

- **Erupție trecătoare pe piele** (foarte frecvent).
  Este important tratamentul precoce al erupției trecătoare pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție pe piele. În cazul în care tratamentul pentru erupția pe piele nu este eficace și erupția se agravează (de exemplu, apar descuamarea pielii sau vezicule pe piele), trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră, deoarece medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul cu GIOTRIF. Erupțiile pe piele pot să apară sau să se agraveze în zonele expuse la soare. Se recomandă protecție solară cu îmbrăcăminte de protecție și/sau creme cu factor de protecție solară.

- **Inflamație a plămânilor** (mai puțin frecvent, poate afecta până la 1 din 100 de persoane) denumită „boală pulmonară interstițială”.
  Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar sau se agravează brusc simptome precum dificultate la respirație, posibil însoțită de tuse sau febră.

- **Iritație la nivelul ochilor sau inflamație**
  Poate apărea iritație sau inflamație la nivelul ochilor (conjunctivita/uscăciunea ochilor apare frecvent și keratita mai puțin frecvent). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar sau se agravează brusc simptome ca înroșire și durere la nivelul ochilor sau uscăciunea ochilor.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre simptomele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost, de asemenea, raportate:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**:**
- Leziuni la nivelul gurii și inflamație
- Infecție a unghiilor
- Scădere a poftei de mâncare
- Sângerare din nas
- Greață
- Vărsături
- Mâncărimi
- Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**:**
- Durere, roșeață, umflături sau exfoliere a pielii la nivelul palmelor și tălpilor
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în testele de sânge
- Inflamație a mucoasei vezicii urinare, cu senzație de arsură în timpul urinării și nevoie frecventă, urgentă de a urina (cistită)
- Senzație de gust anormală (disgeuzie)
- Dureri de stomac, indigestie, arsuri în piept
- Inflamație a buzelor
- Scădere în greutate
- Scurgeri nazale
- Spasme ale musculaturii
- Febră
- Probleme ale unghiilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Inflamație a pancreasului (pancreatită)
- Apariție a unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor (perforație gastro-intestinală)
- Creștere anormală a genelor (inclusiv creștere în direcție greșită, care poate duce la lezarea suprafeței ochiului)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Apariție de băsici sau descuamări severe pe piele (care sugerează sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GIOTRIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton, pungă și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GIOTRIF
- Substanța activă este afatinib. Fiecare comprimat filmat conține afatinib 20 mg (sub formă de dimaleat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), crospovidonă tip A, stearat de magneziu (E470b), hipromeloză (E464), macrogol 400, dioxid de titan (E171), talc (E553b), polisorbat 80 (E433).

Cum arată GIOTRIF și conținutul ambalajului
GIOTRIF 20 mg comprimat filmat este de culoare albă până la gălbuie, rotund, marcat cu codul „T20” pe o față și cu sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF comprimate filmate este disponibil în cutii conținând 1, 2 sau 4 blistere perforate din aluminiu cu doze unitare. Fiecare blister conține 7 × 1 comprimate filmate și este ambalat într-o pungă din aluminiu împreună cu un plic desicant care nu trebuie să fie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

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

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

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

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

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Franța
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru pacient

GIOTRIF 30 mg comprimate filmate
afatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF
3. Cum să luați GIOTRIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GIOTRIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează

GIOTRIF este un medicament care conține substanța activă afatinib. Acesta acționează prin blocarea activității unui grup de proteine denumite familia ErbB (inclusiv EGFR [receptorul factorului de creștere epidermal sau ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 și ErbB4). Aceste proteine sunt implicate în creșterea și răspândirea celulelor canceroase și pot fi afectate de schimbări (mutații) ale genelor care le produc. Prin blocarea activității acestei familii de proteine, acest medicament poate inhiba creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Acest medicament este utilizat de unul singur pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip specific de cancer al plămânilor (cu alt fel de celule decât celule mici):
- caracterizat printr-o modificare (mutație) a genei pentru EGFR. GIOTRIF vă poate fi prescris ca tratament inițial sau în cazul în care- tratamentul inițial cu chimioterapie a fost insuficient.
- de tip scuamos, dacă tratamentul chimioterapic anterior a fost insuficient.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF

Nu luați GIOTRIF
- dacă sunteți alergic la afatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:
- dacă sunteți femeie, aveți o greutate corporală mai mică de 50 kg sau aveți probleme cu rinichii. Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape, deoarece reacțiile adverse pot fi mai pronunțate.
- dacă aveți antecedente de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- dacă aveți probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate face unele teste ale ficatului. Nu este recomandat tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală severă de ficat.
- dacă aveți antecedente de probleme oculare, cum sunt uscăciune severă a ochilor, inflamație a părții transparente anterioare a ochiului (cornee) sau ulcerații care implică partea exterioară a

ochiului sau dacă utilizați lentile de contact.
- dacă aveți antecedente de probleme ale inimii. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

În timp ce luați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:
- dacă apare diaree. Este important tratamentul diareii de la primele semne.
- dacă vă apar erupții pe piele. Este important tratamentul precoce al erupțiilor de pe piele.
- dacă apar sau se agravează brusc dificultățile la respirație, posibil cu tuse sau febră. Acestea pot fi simptome de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) și pot pune viața în pericol.
- dacă aveți dureri severe la nivelul stomacului sau al intestinelor, febră, frisoane, greață, vărsături sau rigiditate abdominală sau balonare, întrucât acestea ar putea fi simptomele unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcere gastro-intestinale sau boală diverticulară în trecut sau dacă urmați concomitent tratament cu antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru ameliorarea durerilor și tratarea inflamațiilor) sau steroizi (utilizați pentru inflamații sau alergii), întrucât aceste medicamente pot crește riscul respectiv.
- dacă apar sau se agravează roșeața și durerea la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vederea încețoșată și/sau sensibilitatea la lumină. S-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți
GIOTRIF nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți. Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

GIOTRIF împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, dacă sunt administrate înainte de GIOTRIF, medicamentele următoare pot crește concentrația în sânge a GIOTRIF și totodată riscul de apariție a reacțiilor adverse. Din acest motiv acestea trebuie luate cât mai târziu posibil după administrarea dozei de GIOTRIF. Aceasta înseamnă, de preferat, la 6 ore (pentru medicamentele luate de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru medicamentele luate o dată pe zi) după administrarea GIOTRIF.
- Ritonavir, ketoconazol (excepție dacă este în compoziția unui șampon), itraconazol, eritromicină, nelfinavir, saquinavir - utilizate pentru tratamentul diferitelor infecții
- Verapamil, chinidină, amiodaronă - utilizate pentru a trata afecțiuni ale inimii.
- Ciclosporina A, tacrolimus - medicamente care afectează sistemul imunitar.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea GIOTRIF:
- Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital - utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive.
- Sunătoare *(Hypericum perforatum),* un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei.
- Rifampicină, un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur când să luați aceste medicamente.

GIOTRIF poate crește concentrațiile în sânge ale următoarelor medicamente, incluzându-le pe cele prezentate mai jos, dar pot fi și altele:
- Sulfasalazină, utilizată pentru tratarea inflamațiilor/infecțiilor.
- Rosuvastatin, utilizat pentru scăderea colesterolului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua aceste medicamente împreună cu GIOTRIF.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză din acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece există un risc de afectare a copilului înainte de naștere.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament trebuie continuat sau nu.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce luați ultima doză din acest medicament trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca acest medicament să nu fi fost eliminat complet din organismul dumneavoastră.

Alăptarea
Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă aveți simptome legate de tratament care vă afectează vederea (de exemplu, înroșire și/sau iritații ale ochilor, uscăciunea ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină) sau capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, se recomandă să nu conduceți vehicule sau să folosiți utilaje, până când reacția adversă dispare (vezi pct. 4. „Reacții adverse posibile”).

GIOTRIF conține lactoză
Acest medicament conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați GIOTRIF

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze
Doza recomandată este de un comprimat 40 mg în fiecare zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta (crește sau scădea) doza, în funcție de cât de bine tolerați acest medicament.

Când să luați GIOTRIF
- Este important să luați acest medicament fără alimente.
- Luați acest medicament cu cel puțin o oră înainte de a mânca, sau
- Dacă ați mâncat deja, așteptați cel puțin 3 ore înainte de a lua acest medicament.
- Luați acest medicament o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. În acest fel vă amintiți mai ușor să luați acest medicament.
- Nu rupeți, nu mestecați și nu sfărâmați comprimatul.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă plată.

GIOTRIF se administrează oral. Dacă aveți dificultăți de înghițire a comprimatului, îl puteți dizolva într-un pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide. Introduceți comprimatul în apă fără a-l strivi și amestecați din când în când, timp de până la 15 minute, până când comprimatul este descompus în particule foarte mici. Beți imediat lichidul. Apoi umpleți din nou paharul cu apă și beți

pentru a vă asigura că ați luat tot medicamentul.

Dacă nu puteți înghiți și aveți un tub gastric, medicul dumneavoastră poate recomanda ca medicamentul să vă fie administrat prin acest tub.

Dacă luați mai mult GIOTRIF decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puteți prezenta reacții adverse, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul și poate administra tratament simptomatic.

Dacă uitați să luați GIOTRIF
- Dacă următoarea doză este programată peste mai mult de 8 ore, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă următoarea doză trebuie luată în următoarele 8 ore, renunțați la doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită. Apoi continuați să luați comprimatele la intervale regulate, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă (două comprimate o dată în loc de unul) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați GIOTRIF
Nu încetați să luați acest medicament fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât vă este prescris de medicul dumneavoastră. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de medicul dumneavoastră, cancerul dumneavoastră poate crește din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, GIOTRIF poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă cât mai repede posibil medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave descrise mai jos. În unele cazuri poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul și să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul:

- **Diaree** (foarte frecvent, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
  Diaree care durează mai mult de 2 zile sau diaree mai severă care pot duce la pierderea de lichide (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane), concentrații scăzute de potasiu în sânge (frecvent) și deteriorare a funcției renale (frecvent). Diareea poate fi tratată. La primele semne de diaree, trebuie să beți multe lichide. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și începeți tratamentul antidiareic adecvat cât mai curând posibil. Trebuie să aveți medicamente antidiareice la dispoziție înainte să luați GIOTRIF.

- **Erupție trecătoare pe piele** (foarte frecvent).
  Este important tratamentul precoce al erupției trecătoare pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție pe piele. În cazul în care tratamentul pentru erupția pe piele nu este eficace și erupția se agravează (de exemplu, apar descuamarea pielii sau vezicule pe piele), trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră, deoarece medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul cu GIOTRIF. Erupțiile pe piele pot să apară sau să se agraveze în zonele expuse la soare. Se recomandă protecție solară cu îmbrăcăminte de protecție și/sau creme cu factor de protecție solară.

- **Inflamație a plămânilor** (mai puțin frecvent, poate afecta până la 1 din 100 de persoane) denumită „boală pulmonară interstițială”.
  Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar sau se agravează brusc simptome precum dificultate la respirație, posibil însoțită de tuse sau febră.

- **Iritație la nivelul ochilor sau inflamație**
  Poate apărea iritație sau inflamație la nivelul ochilor (conjunctivita/uscăciunea ochilor apare frecvent și keratita mai puțin frecvent). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar sau se agravează brusc simptome ca înroșire și durere la nivelul ochilor sau uscăciunea ochilor.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre simptomele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost, de asemenea, raportate:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**:**
- Leziuni la nivelul gurii și inflamație
- Infecție a unghiilor
- Scădere a poftei de mâncare
- Sângerare din nas
- Greață
- Vărsături
- Mâncărimi
- Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**:**
- Durere, roșeață, umflături sau exfoliere a pielii la nivelul palmelor și tălpilor
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în testele de sânge
- Inflamație a mucoasei vezicii urinare, cu senzație de arsură în timpul urinării și nevoie frecventă, urgentă de a urina (cistită)
- Senzație de gust anormală (disgeuzie)
- Dureri de stomac, indigestie, arsuri în piept
- Inflamație a buzelor
- Scădere în greutate
- Scurgeri nazale
- Spasme ale musculaturii
- Febră
- Probleme ale unghiilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Inflamație a pancreasului (pancreatită)
- Apariție a unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor (perforație gastro-intestinală)
- Creștere anormală a genelor (inclusiv creștere în direcție greșită, care poate duce la lezarea suprafeței ochiului)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Apariție de băsici sau descuamări severe pe piele (care sugerează sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GIOTRIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton, pungă și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GIOTRIF
- Substanța activă este afatinib. Fiecare comprimat filmat conține afatinib 30 mg (sub formă de dimaleat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), crospovidonă tip A, stearat de magneziu (E470b), hipromeloză (E464), macrogol 400, dioxid de titan (E171), talc (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotină (E132).

Cum arată GIOTRIF și conținutul ambalajului
GIOTRIF 30 mg comprimat filmat este de culoare albastru închis, rotund, marcat cu codul „T30” pe o față și cu sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF comprimate filmate este disponibil în cutii conținând 1, 2 sau 4 blistere perforate din aluminiu cu doze unitare. Fiecare blister conține 7 × 1 comprimate filmate și este ambalat într-o pungă din aluminiu împreună cu un plic desicant care nu trebuie să fie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

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

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

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

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

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Franța
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru pacient

GIOTRIF 40 mg comprimate filmate
afatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF
3. Cum să luați GIOTRIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GIOTRIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează

GIOTRIF este un medicament care conține substanța activă afatinib. Acesta acționează prin blocarea activității unui grup de proteine denumite familia ErbB (inclusiv EGFR [receptorul factorului de creștere epidermal sau ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 și ErbB4). Aceste proteine sunt implicate în creșterea și răspândirea celulelor canceroase și pot fi afectate de schimbări (mutații) ale genelor care le produc. Prin blocarea activității acestei familii de proteine, acest medicament poate inhiba creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Acest medicament este utilizat de unul singur pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip specific de cancer al plămânilor (cu alt fel de celule decât celule mici):
- caracterizat printr-o modificare (mutație) a genei pentru EGFR. GIOTRIF vă poate fi prescris ca tratament inițial sau în cazul în care tratamentul inițial cu chimioterapie a fost insuficient.
- de tip scuamos, dacă tratamentul chimioterapic anterior a fost insuficient.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF

Nu luați GIOTRIF
- dacă sunteți alergic la afatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:
- dacă sunteți femeie, aveți o greutate corporală mai mică de 50 kg sau aveți probleme cu rinichii. Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape, deoarece reacțiile adverse pot fi mai pronunțate.
- dacă aveți antecedente de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- dacă aveți probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate face unele teste ale ficatului. Nu este recomandat tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală severă de ficat.
- dacă aveți antecedente de probleme oculare, cum sunt uscăciune severă a ochilor, inflamație a părții transparente anterioare a ochiului (cornee) sau ulcerații care implică partea exterioară a

ochiului sau dacă utilizați lentile de contact.
- dacă aveți antecedente de probleme ale inimii. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

În timp ce luați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:
- dacă apare diaree. Este important tratamentul diareii de la primele semne.
- dacă vă apar erupții pe piele. Este important tratamentul precoce al erupțiilor de pe piele.
- dacă apar sau se agravează brusc dificultățile la respirație, posibil cu tuse sau febră. Acestea pot fi simptome de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) și pot pune viața în pericol.
- dacă aveți dureri severe la nivelul stomacului sau al intestinelor, febră, frisoane, greață, vărsături sau rigiditate abdominală sau balonare, întrucât acestea ar putea fi simptomele unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcere gastro-intestinale sau boală diverticulară în trecut sau dacă urmați concomitent tratament cu antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru ameliorarea durerilor și tratarea inflamațiilor) sau steroizi (utilizați pentru inflamații sau alergii), întrucât aceste medicamente pot crește riscul respectiv.
- dacă apar sau se agravează roșeața și durerea la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vederea încețoșată și/sau sensibilitatea la lumină. S-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți
GIOTRIF nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți. Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

GIOTRIF împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, dacă sunt administrate înainte de GIOTRIF, medicamentele următoare pot crește concentrația în sânge a GIOTRIF și totodată riscul de apariție a reacțiilor adverse. Din acest motiv acestea trebuie luate cât mai târziu posibil după administrarea dozei de GIOTRIF. Aceasta înseamnă, de preferat, la 6 ore (pentru medicamentele luate de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru medicamentele luate o dată pe zi) după administrarea GIOTRIF.
- Ritonavir, ketoconazol (excepție dacă este în compoziția unui șampon), itraconazol, eritromicină, nelfinavir, saquinavir - utilizate pentru tratamentul diferitelor infecții
- Verapamil, chinidină, amiodaronă - utilizate pentru a trata afecțiuni ale inimii.
- Ciclosporina A, tacrolimus - medicamente care afectează sistemul imunitar.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea GIOTRIF:
- Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital - utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive.
- Sunătoare *(Hypericum perforatum),* un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei.
- Rifampicină, un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur când să luați aceste medicamente.

GIOTRIF poate crește concentrațiile în sânge ale următoarelor medicamente, incluzându-le pe cele prezentate mai jos, dar pot fi și altele:
- Sulfasalazină, utilizată pentru tratarea inflamațiilor/infecțiilor.
- Rosuvastatin, utilizat pentru scăderea colesterolului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua aceste medicamente împreună cu GIOTRIF.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză din acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece există un risc de afectare a copilului înainte de naștere.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament trebuie continuat sau nu.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce luați ultima doză din acest medicament trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca acest medicament să nu fi fost eliminat complet din organismul dumneavoastră.

Alăptarea
Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă aveți simptome legate de tratament care vă afectează vederea (de exemplu, înroșire și/sau iritații ale ochilor, uscăciunea ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină) sau capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, se recomandă să nu conduceți vehicule sau să folosiți utilaje, până când reacția adversă dispare (vezi pct. 4. „Reacții adverse posibile”).

GIOTRIF conține lactoză
Acest medicament conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați GIOTRIF

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze
Doza recomandată este de un comprimat 40 mg în fiecare zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta (crește sau scădea) doza, în funcție de cât de bine tolerați acest medicament.

Când să luați GIOTRIF
- Este important să luați acest medicament fără alimente.
- Luați acest medicament cu cel puțin o oră înainte de a mânca, sau
- Dacă ați mâncat deja, așteptați cel puțin 3 ore înainte de a lua acest medicament.
- Luați acest medicament o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. În acest fel vă amintiți mai ușor să luați acest medicament.
- Nu rupeți, nu mestecați și nu sfărâmați comprimatul.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă plată.

GIOTRIF se administrează oral. Dacă aveți dificultăți de înghițire a comprimatului, îl puteți dizolva într-un pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide. Introduceți comprimatul în apă fără a-l strivi și amestecați din când în când, timp de până la 15 minute, până când comprimatul este descompus în particule foarte mici. Beți imediat lichidul. Apoi umpleți din nou paharul cu apă și beți

pentru a vă asigura că ați luat tot medicamentul.

Dacă nu puteți înghiți și aveți un tub gastric, medicul dumneavoastră poate recomanda ca medicamentul să vă fie administrat prin acest tub.

Dacă luați mai mult GIOTRIF decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puteți prezenta reacții adverse, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul și poate administra tratament simptomatic.

Dacă uitați să luați GIOTRIF
- Dacă următoarea doză este programată peste mai mult de 8 ore, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă următoarea doză trebuie luată în următoarele 8 ore, renunțați la doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită. Apoi continuați să luați comprimatele la intervale regulate, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă (două comprimate o dată în loc de unul) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați GIOTRIF
Nu încetați să luați acest medicament fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât vă este prescris de medicul dumneavoastră. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de medicul dumneavoastră, cancerul dumneavoastră poate crește din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, GIOTRIF poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă cât mai repede posibil medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave descrise mai jos. În unele cazuri poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul și să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul:

- **Diaree** (foarte frecvent, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
  Diaree care durează mai mult de 2 zile sau diaree mai severă care pot duce la pierderea de lichide (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane), concentrații scăzute de potasiu în sânge (frecvent) și deteriorare a funcției renale (frecvent). Diareea poate fi tratată. La primele semne de diaree, trebuie să beți multe lichide. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și începeți tratamentul antidiareic adecvat cât mai curând posibil. Trebuie să aveți medicamente antidiareice la dispoziție înainte să luați GIOTRIF.

- **Erupție trecătoare pe piele** (foarte frecvent).
  Este important tratamentul precoce al erupției trecătoare pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție pe piele. În cazul în care tratamentul pentru erupția pe piele nu este eficace și erupția se agravează (de exemplu, apar descuamarea pielii sau vezicule pe piele), trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră, deoarece medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul cu GIOTRIF. Erupțiile pe piele pot să apară sau să se agraveze în zonele expuse la soare. Se recomandă protecție solară cu îmbrăcăminte de protecție și/sau creme cu factor de protecție solară.

- **Inflamație a plămânilor** (mai puțin frecvent, poate afecta până la 1 din 100 de persoane) denumită „boală pulmonară interstițială”.
  Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar sau se agravează brusc simptome precum dificultate la respirație, posibil însoțită de tuse sau febră.

- **Iritație la nivelul ochilor sau inflamație**
  Poate apărea iritație sau inflamație la nivelul ochilor (conjunctivita/uscăciunea ochilor apare frecvent și keratita mai puțin frecvent). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar sau se agravează brusc simptome ca înroșire și durere la nivelul ochilor sau uscăciunea ochilor.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre simptomele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost, de asemenea, raportate:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**:**
- Leziuni la nivelul gurii și inflamație
- Infecție a unghiilor
- Scădere a poftei de mâncare
- Sângerare din nas
- Greață
- Vărsături
- Mâncărimi
- Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**:**
- Durere, roșeață, umflături sau exfoliere a pielii la nivelul palmelor și tălpilor
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în testele de sânge
- Inflamație a mucoasei vezicii urinare, cu senzație de arsură în timpul urinării și nevoie frecventă, urgentă de a urina (cistită)
- Senzație de gust anormală (disgeuzie)
- Dureri de stomac, indigestie, arsuri în piept
- Inflamație a buzelor
- Scădere în greutate
- Scurgeri nazale
- Spasme ale musculaturii
- Febră
- Probleme ale unghiilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Inflamație a pancreasului (pancreatită)
- Apariție a unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor (perforație gastro-intestinală)
- Creștere anormală a genelor (inclusiv creștere în direcție greșită, care poate duce la lezarea suprafeței ochiului)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Apariție de băsici sau descuamări severe pe piele (care sugerează sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GIOTRIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton, pungă și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GIOTRIF
- Substanța activă este afatinib. Fiecare comprimat filmat conține afatinib 40 mg (sub formă de dimaleat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), crospovidonă tip A, stearat de magneziu (E470b), hipromeloză (E464), macrogol 400, dioxid de titan (E171), talc (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotină (E132).

Cum arată GIOTRIF și conținutul ambalajului
GIOTRIF 40 mg comprimat filmat este de culoare albastru deschis, rotund, marcat cu codul „T40” pe o față și cu sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF comprimate filmate este disponibil în cutii conținând 1, 2 sau 4 blistere perforate din aluminiu cu doze unitare. Fiecare blister conține 7 × 1 comprimate filmate și este ambalat într-o pungă din aluminiu împreună cu un plic desicant care nu trebuie să fie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

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

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

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

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

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Franța
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru pacient

GIOTRIF 50 mg comprimate filmate
afatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF
3. Cum să luați GIOTRIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GIOTRIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GIOTRIF și pentru ce se utilizează

GIOTRIF este un medicament care conține substanța activă afatinib. Acesta acționează prin blocarea activității unui grup de proteine denumite familia ErbB (inclusiv EGFR [receptorul factorului de creștere epidermal sau ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 și ErbB4). Aceste proteine sunt implicate în creșterea și răspândirea celulelor canceroase și pot fi afectate de schimbări (mutații) ale genelor care le produc. Prin blocarea activității acestei familii de proteine, acest medicament poate inhiba creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Acest medicament este utilizat de unul singur pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip specific de cancer al plămânilor (cu alt fel de celule decât celule mici):
- caracterizat printr-o modificare (mutație) a genei pentru EGFR. GIOTRIF vă poate fi prescris ca tratament inițial sau în cazul în care tratamentul inițial cu chimioterapie a fost insuficient.
- de tip scuamos, dacă tratamentul chimioterapic anterior a fost insuficient.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați GIOTRIF

Nu luați GIOTRIF
- dacă sunteți alergic la afatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:
- dacă sunteți femeie, aveți o greutate corporală mai mică de 50 kg sau aveți probleme cu rinichii. Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape, deoarece reacțiile adverse pot fi mai pronunțate.
- dacă aveți antecedente de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- dacă aveți probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate face unele teste ale ficatului. Nu este recomandat tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală severă de ficat.

- dacă aveți antecedente de probleme oculare, cum sunt uscăciune severă a ochilor, inflamație a părții transparente anterioare a ochiului (cornee) sau ulcerații care implică partea exterioară a ochiului sau dacă utilizați lentile de contact.
- dacă aveți antecedente de probleme ale inimii. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

În timp ce luați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:
- dacă apare diaree. Este important tratamentul diareii de la primele semne.
- dacă vă apar erupții pe piele. Este important tratamentul precoce al erupțiilor de pe piele.
- dacă apar sau se agravează brusc dificultățile la respirație, posibil cu tuse sau febră. Acestea pot fi simptome de inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) și pot pune viața în pericol.
- dacă aveți dureri severe la nivelul stomacului sau al intestinelor, febră, frisoane, greață, vărsături sau rigiditate abdominală sau balonare, întrucât acestea ar putea fi simptomele unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcere gastro-intestinale sau boală diverticulară în trecut sau dacă urmați concomitent tratament cu antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru ameliorarea durerilor și tratarea inflamațiilor) sau steroizi (utilizați pentru inflamații sau alergii), întrucât aceste medicamente pot crește riscul respectiv.
- dacă apar sau se agravează roșeața și durerea la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vederea încețoșată și/sau sensibilitatea la lumină. S-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți
GIOTRIF nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți. Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

GIOTRIF împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, dacă sunt administrate înainte de GIOTRIF, medicamentele următoare pot crește concentrația în sânge a GIOTRIF și totodată riscul de apariție a reacțiilor adverse. Din acest motiv acestea trebuie luate cât mai târziu posibil după administrarea dozei de GIOTRIF. Aceasta înseamnă, de preferat, la 6 ore (pentru medicamentele luate de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru medicamentele luate o dată pe zi) după administrarea GIOTRIF.
- Ritonavir, ketoconazol (excepție dacă este în compoziția unui șampon), itraconazol, eritromicină, nelfinavir, saquinavir - utilizate pentru tratamentul diferitelor infecții
- Verapamil, chinidină, amiodaronă - utilizate pentru a trata afecțiuni ale inimii.
- Ciclosporina A, tacrolimus - medicamente care afectează sistemul imunitar.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea GIOTRIF:
- Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital - utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive.
- Sunătoare *(Hypericum perforatum),* un medicament pe bază de plante pentru tratamentul depresiei.
- Rifampicină, un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur când să luați aceste medicamente.

GIOTRIF poate crește concentrațiile în sânge ale următoarelor medicamente, incluzându-le pe cele prezentate mai jos, dar pot fi și altele:
- Sulfasalazină, utilizată pentru tratarea inflamațiilor/infecțiilor.
- Rosuvastatin, utilizat pentru scăderea colesterolului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua aceste medicamente împreună cu GIOTRIF.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză din acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece există un risc de afectare a copilului înainte de naștere.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament trebuie continuat sau nu.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce luați ultima doză din acest medicament trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca acest medicament să nu fi fost eliminat complet din organismul dumneavoastră.

Alăptarea
Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă aveți simptome legate de tratament care vă afectează vederea (de exemplu, înroșire și/sau iritații ale ochilor, uscăciunea ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină) sau capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, se recomandă să nu conduceți vehicule sau să folosiți utilaje, până când reacția adversă dispare (vezi pct. 4. „Reacții adverse posibile”).

GIOTRIF conține lactoză
Acest medicament conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați GIOTRIF

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze
Doza recomandată este de un comprimat 40 mg în fiecare zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta (crește sau scădea) doza, în funcție de cât de bine tolerați acest medicament.

Când să luați GIOTRIF
- Este important să luați acest medicament fără alimente.
- Luați acest medicament cu cel puțin o oră înainte de a mânca, sau
- Dacă ați mâncat deja, așteptați cel puțin 3 ore înainte de a lua acest medicament.
- Luați acest medicament o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. În acest fel vă amintiți mai ușor să luați acest medicament.
- Nu rupeți, nu mestecați și nu sfărâmați comprimatul.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă plată.

GIOTRIF se administrează oral. Dacă aveți dificultăți de înghițire a comprimatului, îl puteți dizolva într-un pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide. Introduceți comprimatul în apă fără a-l

strivi și amestecați din când în când, timp de până la 15 minute, până când comprimatul este descompus în particule foarte mici. Beți imediat lichidul. Apoi umpleți din nou paharul cu apă și beți pentru a vă asigura că ați luat tot medicamentul.

Dacă nu puteți înghiți și aveți un tub gastric, medicul dumneavoastră poate recomanda ca medicamentul să vă fie administrat prin acest tub.

Dacă luați mai mult GIOTRIF decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puteți prezenta reacții adverse, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul și poate administra tratament simptomatic.

Dacă uitați să luați GIOTRIF
- Dacă următoarea doză este programată peste mai mult de 8 ore, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă următoarea doză trebuie luată în următoarele 8 ore, renunțați la doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită. Apoi continuați să luați comprimatele la intervale regulate, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă (două comprimate o dată în loc de unul) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați GIOTRIF
Nu încetați să luați acest medicament fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât vă este prescris de medicul dumneavoastră. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de medicul dumneavoastră, cancerul dumneavoastră poate crește din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, GIOTRIF poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă cât mai repede posibil medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave descrise mai jos. În unele cazuri poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul și să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul:

- **Diaree** (foarte frecvent, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
  Diaree care durează mai mult de 2 zile sau diaree mai severă care pot duce la pierderea de lichide (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane), concentrații scăzute de potasiu în sânge (frecvent) și deteriorare a funcției renale (frecvent). Diareea poate fi tratată. La primele semne de diaree, trebuie să beți multe lichide. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și începeți tratamentul antidiareic adecvat cât mai curând posibil. Trebuie să aveți medicamente antidiareice la dispoziție înainte să luați GIOTRIF.

- **Erupție trecătoare pe piele** (foarte frecvent).
  Este important tratamentul precoce al erupției trecătoare pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție pe piele. În cazul în care tratamentul pentru erupția pe piele nu este eficace și erupția se agravează (de exemplu, apar descuamarea pielii sau vezicule pe piele), trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră, deoarece medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul cu GIOTRIF. Erupțiile pe piele pot să apară sau să se agraveze în zonele expuse la soare. Se recomandă protecție solară cu îmbrăcăminte de protecție și/sau creme cu factor de protecție solară.

- **Inflamație a plămânilor** (mai puțin frecvent, poate afecta până la 1 din 100 de persoane)

denumită „boală pulmonară interstițială”.
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar sau se agravează brusc simptome precum dificultate la respirație, posibil însoțită de tuse sau febră.

- **Iritație la nivelul ochilor sau inflamație**
  Poate apărea iritație sau inflamație la nivelul ochilor (conjunctivita/uscăciunea ochilor apare frecvent și keratita mai puțin frecvent). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar sau se agravează brusc simptome ca înroșire și durere la nivelul ochilor sau uscăciunea ochilor.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre simptomele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost, de asemenea, raportate:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**:**
- Leziuni la nivelul gurii și inflamație
- Infecție a unghiilor
- Scădere a poftei de mâncare
- Sângerare din nas
- Greață
- Vărsături
- Mâncărimi
- Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**:**
- Durere, roșeață, umflături sau exfoliere a pielii la nivelul palmelor și tălpilor
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în testele de sânge
- Inflamație a mucoasei vezicii urinare, cu senzație de arsură în timpul urinării și nevoie frecventă, urgentă de a urina (cistită)
- Senzație de gust anormală (disgeuzie)
- Dureri de stomac, indigestie, arsuri în piept
- Inflamație a buzelor
- Scădere în greutate
- Scurgeri nazale
- Spasme ale musculaturii
- Febră
- Probleme ale unghiilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Inflamație a pancreasului (pancreatită)
- Apariție a unei rupturi în peretele stomacului sau al intestinelor (perforație gastro-intestinală)
- Creștere anormală a genelor (inclusiv creștere în direcție greșită, care poate duce la lezarea suprafeței ochiului)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Apariție de bășici sau descuamări severe pe piele (care sugerează sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GIOTRIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton, pungă și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GIOTRIF
- Substanța activă este afatinib. Fiecare comprimat filmat conține afatinib 50 mg (sub formă de dimaleat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), crospovidonă tip A, stearat de magneziu (E470b), hipromeloză (E464), macrogol 400, dioxid de titan (E171), talc (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotină (E132).

Cum arată GIOTRIF și conținutul ambalajului
GIOTRIF 50 mg comprimat filmat este de culoare albastru închis, oval, marcat cu codul „T50” pe o față și cu sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă față.

GIOTRIF comprimate filmate este disponibil în cutii conținând 1, 2 sau 4 blistere perforate din aluminiu cu doze unitare. Fiecare blister conține 7 × 1 comprimate filmate și este ambalat într-o pungă din aluminiu împreună cu un plic desicant care nu trebuie să fie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

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

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

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

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

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Franța
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.