

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film
GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film
GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film
GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 20 mg di afatinib (come dimaleato).

Eccipiente con effetti noti

Una compressa rivestita con film contiene 118 mg di lattosio (come monoidrato).

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 30 mg di afatinib (come dimaleato).

Eccipiente con effetti noti

Una compressa rivestita con film contiene 176 mg di lattosio (come monoidrato).

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di afatinib (come dimaleato).

Eccipiente con effetti noti

Una compressa rivestita con film contiene 235 mg di lattosio (come monoidrato).

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 50 mg di afatinib (come dimaleato).

Eccipiente con effetti noti

Una compressa rivestita con film contiene 294 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, giallognola, rotonda, biconvessa e con il bordo smussato, con il codice "T20" impresso su un lato ed il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, blu scuro, rotonda, biconvessa e con il bordo smussato, con il codice "T30" impresso su un lato ed il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, blu chiaro, rotonda, biconvessa e con il bordo smussato, con il codice "T40" impresso su un lato ed il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, blu scuro, ovale, biconvessa con il codice "T50" impresso su un lato ed il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

GIOTRIF in monoterapia è indicato nel trattamento di

- pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR;
- pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico a istologia squamosa in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con GIOTRIF deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antineoplastiche.

Lo stato della mutazione di EGFR deve essere stabilito prima dell'inizio della terapia con GIOTRIF (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata è di 40 mg una volta al giorno.

Questo medicinale deve essere assunto senza cibo. Il cibo non deve essere assunto almeno nelle 3 ore precedenti e nell'ora successiva l'assunzione di questo medicinale (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Il trattamento con GIOTRIF deve essere continuato fino a progressione della malattia o fino a quando non sia più tollerato dal paziente (vedere la sottostante Tabella 1).

Incremento della dose

Nei pazienti che tollerino una dose iniziale di 40 mg/giorno (cioè assenza di diarrea, di rash cutaneo, di stomatite ed altre reazioni avverse con CTCAE di Grado > 1) nel primo ciclo di trattamento (21 giorni per NSCLC positivo per mutazioni dell'EGFR e 28 giorni per NSCLC squamoso) può essere preso in considerazione un incremento della dose fino a un massimo di 50 mg/giorno. La dose non deve essere incrementata in nessuno dei pazienti in cui sia stata precedentemente ridotta. La dose massima giornaliera è di 50 mg.

Aggiustamento della dose per le reazioni avverse

Le reazioni avverse sintomatiche (ad esempio diarrea severa/persistente o reazioni avverse di tipo cutaneo) possono essere gestite con successo con l'interruzione del trattamento e riduzioni della dose o sospensione del trattamento con GIOTRIF come indicato nella Tabella 1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1: Informazioni sull'aggiustamento della dose per reazioni avverse

Reazioni avverse secondo CTCAE ^a	Dosaggio raccomandato	
Grado 1 o Grado 2	Nessuna interruzione ^b	Nessun aggiustamento della dose
Grado 2 (prolungato ^c o non tollerato) o Grado ≥ 3	Interruzione fino a Grado 0/1 ^b	Riprendere con riduzione della dose di 10 mg ^d

^aNCI Criteri Comuni di Terminologia per Eventi Avversi

^bIn caso di diarrea, devono essere assunti immediatamente medicinali antidiarroici (ad esempio loperamide) e continuati in caso di diarrea persistente fino a che i movimenti intestinali non cessano.

^c> 48 ore di diarrea e/o > 7 giorni di rash cutaneo

^dSe il paziente non può tollerare 20 mg/giorno, deve essere presa in considerazione la sospensione permanente di GIOTRIF

Se un paziente sviluppa sintomi respiratori acuti o peggioramento degli stessi, deve essere presa in considerazione la Malattia Polmonare Interstiziale (ILD), in tal caso il trattamento deve essere interrotto fino a valutazione. Se la ILD viene diagnosticata, GIOTRIF deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento appropriato secondo necessità (vedere paragrafo 4.4).

Dosi dimenticate

Se viene dimenticata una dose, deve essere assunta nell'arco dello stesso giorno non appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia se la dose successiva è prevista entro 8 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata.

Uso di inibitori della glicoproteina P (P-gp)

Se è necessario assumere inibitori della P-gp, questi devono essere somministrati ricorrendo ad una somministrazione sfalsata, cioè tra l'assunzione degli inibitori della P-gp e l'assunzione di GIOTRIF deve trascorrere un intervallo di tempo il più lungo possibile. Ciò significa preferibilmente 6 ore (per gli inibitori della P-gp somministrati due volte al giorno) o 12 ore (per gli inibitori della P-gp somministrati una volta al giorno) lontano da GIOTRIF (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

L'esposizione ad afatinib è risultata aumentata in pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2). Non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73m²), moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²) o severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²). I pazienti con compromissione renale severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²) devono essere sottoposti a monitoraggio e la dose di GIOTRIF deve essere aggiustata se non è tollerata.

Il trattamento con GIOTRIF non è raccomandato in pazienti con eGFR < 15 mL/min/1,73m² o in dialisi.

Pazienti con compromissione epatica

L'esposizione ad afatinib non è modificata in modo significativo in pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) (vedere paragrafo 5.2). Non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con severa compromissione epatica (Child Pugh C). Il trattamento in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di GIOTRIF nella popolazione pediatrica per l'indicazione NSCLC. Pertanto il trattamento dei bambini o degli adolescenti con questo medicinale non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua. Se non è possibile deglutire le compresse intere, possono essere disperse in circa 100 ml di acqua non gassata. Non deve essere utilizzato alcun altro liquido. La compressa deve essere immersa nell'acqua senza frantumarla, mescolando di tanto in tanto per 15 minuti fino a che la compressa non si rompa in particelle molto piccole. La dispersione deve essere bevuta immediatamente. Il bicchiere deve essere risciacquato con circa 100 ml di acqua che deve anch'essa essere bevuta. La dispersione può anche essere somministrata attraverso sondino gastrico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato della mutazione di EGFR

Quando si valuta lo stato della mutazione di EGFR di un paziente è importante che venga scelta una metodologia ben convalidata e robusta per evitare determinazione di falsi negativi o falsi positivi.

Diarrea

Durante il trattamento con GIOTRIF è stata riportata diarrea, inclusa diarrea severa (vedere paragrafo 4.8). La diarrea può portare a disidratazione con o senza compromissione renale, che in rari casi ha determinato esiti fatali. La diarrea solitamente si manifesta entro le prime 2 settimane di trattamento. La diarrea di Grado 3 si è manifestata più frequentemente entro le prime 6 settimane di trattamento.

Una gestione proattiva della diarrea che comprenda idratazione adeguata associata a prodotti antidiarroici, soprattutto entro le prime 6 settimane di trattamento, è importante e deve iniziare ai primi segni di diarrea. Devono essere utilizzati medicinali antidiarroici (ad esempio loperamide) e se necessario la dose deve essere incrementata fino alla massima raccomandata approvata. I medicinali antidiarroici devono essere prontamente disponibili per i pazienti così che il trattamento possa essere iniziato ai primi segni di diarrea e continuato fino a che i movimenti intestinali non cessano per 12 ore. Per i pazienti con severa diarrea può essere necessario l'interruzione e la riduzione della dose o la sospensione della terapia con GIOTRIF (vedere paragrafo 4.2). I pazienti disidratati possono necessitare della somministrazione di elettroliti e di liquidi per via endovenosa.

Eventi avversi cutanei

Rash cutaneo/acne è stato riportato in pazienti trattati con questo medicinale (vedere paragrafo 4.8). In generale il rash si manifesta come eritematoso ed acneiforme lieve o moderato che può comparire o peggiorare in aree esposte al sole. Per i pazienti esposti al sole, si consigliano indumenti protettivi e l'uso di uno schermo solare. Un intervento precoce (come emollienti, antibiotici) sulle reazioni dermatologiche può facilitare la continuità del trattamento con GIOTRIF. I pazienti con reazioni avverse cutanee severe possono richiedere anche interruzione temporanea della terapia, riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2), intervento terapeutico aggiuntivo e ricorso ad uno specialista esperto nella gestione di questi effetti dermatologici.

Sono state riportate condizioni cutanee di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo inclusi rari casi indicativi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto o sospeso se il paziente sviluppa severe condizioni di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo (vedere paragrafo 4.8).

Genere femminile, basso peso corporeo e compromissione renale di base

È stata osservata una più elevata esposizione ad afatinib nelle pazienti di sesso femminile, nei pazienti con peso corporeo ridotto ed in quelli con compromissione renale di base (vedere paragrafo 5.2). Ciò può portare ad un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse, in particolare diarrea, rash cutaneo/acne e stomatite. Si raccomanda un più stretto monitoraggio dei pazienti con questi fattori di rischio.

Malattia Polmonare Interstiziale (ILD)

Nei pazienti che assumevano GIOTRIF per il trattamento del NSCLC sono stati riportati casi di ILD o di reazioni avverse ILD-simili anche fatali (come infiltrazione polmonare, polmonite, sindrome da stress respiratorio acuto, alveolite allergica). Le reazioni avverse ILD-simili sono state riportate nello 0,7% dei pazienti trattati con GIOTRIF in tutti gli studi clinici (compreso lo 0,5% di pazienti con reazioni avverse ILD-simili di Grado CTCAE \geq 3). I pazienti con una storia di ILD non sono stati studiati.

Deve essere effettuata un'attenta valutazione di tutti i pazienti con insorgenza acuta e/o peggioramento inspiegato di sintomi polmonari (dispnea, tosse, febbre) per escludere l'ILD. La somministrazione di questo medicinale deve essere sospesa in attesa della valutazione di questi sintomi. Se viene

diagnosticata l'ILD, GIOTRIF deve essere sospeso definitivamente e deve essere intrapreso un trattamento adeguato secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

Severa compromissione epatica

Casi di insufficienza epatica, anche fatali, sono stati riportati durante il trattamento con questo medicinale in meno dell'1% dei pazienti. In questi pazienti i fattori confondenti includevano patologia epatica preesistente e/o comorbidità associate alla progressione della neoplasia di base. Nei pazienti con pregressa malattia epatica si raccomanda un esame periodico della funzione epatica. Negli studi registrativi sono stati osservati aumenti di Grado 3 dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) nel 2,4% (LUX-Lung 3) e nell'1,6% (LUX-Lung 8) dei pazienti con valori basali normali dei test di funzione epatica trattati con 40 mg/die. Nello studio LUX-Lung 3 gli aumenti di ALT/AST di Grado 3 erano circa 3,5 volte più elevati nei pazienti con valori basali alterati dei test di funzione epatica. Nello studio LUX-Lung 8 non sono stati osservati aumenti di ALT/AST di Grado 3 nei pazienti con valori basali alterati dei test di funzione epatica (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che manifestano un peggioramento della funzione epatica può diventare necessaria un'interruzione della somministrazione (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che sviluppano severa compromissione epatica durante l'assunzione di GIOTRIF il trattamento deve essere sospeso.

Perforazioni gastrointestinali

Durante il trattamento con GIOTRIF sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale, anche con esito fatale, nello 0,2% dei pazienti di tutti gli studi clinici controllati randomizzati. Nella maggior parte dei casi, la perforazione gastrointestinale è stata associata ad altri fattori di rischio noti, tra cui terapie farmacologiche concomitanti quali corticosteroidi, FANS o farmaci anti-angiogenici, storia pregressa di ulcerazione gastrointestinale, malattia diverticolare pregressa, età o metastasi intestinali nelle sedi di perforazione. I pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale durante l'assunzione di GIOTRIF devono interrompere permanentemente il trattamento.

Cheratite

Sintomi quali infiammazione acuta degli occhi o suo peggioramento, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore oculare e/o rossore oculare devono essere prontamente riferiti ad uno specialista in oftalmologia. Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento deve essere interrotto o sospeso. Se viene diagnosticata una cheratite, i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere attentamente valutati. Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una storia di cheratite, cheratite ulcerativa o severo occhio secco. Anche l'utilizzo delle lenti a contatto costituisce un fattore di rischio per cheratite e ulcerazione (vedere paragrafo 4.8).

Funzione ventricolare sinistra

La disfunzione ventricolare sinistra è stata associata all'inibizione del HER2. Sulla base dei dati disponibili dagli studi clinici, non c'è indicazione che questo medicinale causi una reazione avversa sulla contrattilità cardiaca. Tuttavia questo medicinale non è stato valutato in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di fuori della norma o in pazienti con storia cardiaca significativa. Nei pazienti con fattori di rischio cardiaco ed in quelli con condizioni che possono influenzare la LVEF deve essere considerato un monitoraggio cardiaco che includa una valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento. Nei pazienti che sviluppano segni/sintomi cardiaci rilevanti durante il trattamento deve essere preso in considerazione un monitoraggio cardiaco che includa la valutazione della LVEF.

Nei pazienti con una frazione di eiezione al di sotto del valore minimo normale, deve essere preso in considerazione un consulto cardiologico e l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Interazioni con la glicoproteina P (P-gp)

Il trattamento concomitante con potenti induttori della P-gp può ridurre l'esposizione ad afatinib (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i sistemi di trasporto dei farmaci

Effetti degli inibitori della P-gp e della breast cancer resistance protein (BCRP) su afatinib

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che afatinib è un substrato della P-gp e della BCRP. Quando ritonavir, potente inibitore della P-gp e della BCRP, è stato somministrato (200 mg due volte al giorno per 3 giorni) 1 ora prima di una dose singola di 20 mg di GIOTRIF, l'esposizione ad afatinib è aumentata del 48% (area sotto la curva ($AUC_{0-\infty}$)) e del 39% (concentrazione plasmatica massima (C_{max})). Per contro, quando ritonavir è stato somministrato contemporaneamente o 6 ore dopo 40 mg di GIOTRIF, la relativa biodisponibilità di afatinib era del 119% ($AUC_{0-\infty}$) e del 104% (C_{max}), del 111% ($AUC_{0-\infty}$) e del 105% (C_{max}) rispettivamente. Pertanto, si raccomanda di somministrare inibitori potenti della P-gp (quali, ma non solo ritonavir, ciclosporina A, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, verapamil, chinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir e amiodarone) ricorrendo ad una somministrazione sfalsata, lontana preferibilmente 6 o 12 ore da GIOTRIF (vedere paragrafo 4.2).

Effetti degli induttori della P-gp su afatinib

Il pretrattamento con rifampicina (600 mg una volta al giorno per 7 giorni) un potente induttore della P-gp, riduceva l'esposizione plasmatica ad afatinib del 34% ($AUC_{0-\infty}$) e del 22% (C_{max}) dopo somministrazione di una dose singola di 40 mg di GIOTRIF. Gli induttori potenti della P-gp (quali, ma non solo rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione ad afatinib (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di afatinib sui substrati della P-gp

Sulla base dei dati *in vitro*, afatinib è un moderato inibitore della P-gp. Tuttavia sulla base dei dati clinici si considera improbabile che il trattamento con GIOTRIF alteri le concentrazioni plasmatiche di altri substrati della P-gp.

Interazioni con la BCRP

Gli studi *in vitro* indicavano che afatinib è un substrato ed un inibitore del trasportatore BCRP. Afatinib può aumentare la biodisponibilità di substrati della BCRP somministrati per via orale (quali, ma non solo rosuvastatina e sulfasalazina).

Effetti del cibo su afatinib

L'assunzione di GIOTRIF con un pasto ad elevato contenuto di grassi ha determinato una significativa diminuzione dell'esposizione ad afatinib di circa il 50% relativamente alla C_{max} e del 39% relativamente all' $AUC_{0-\infty}$. Questo medicinale deve essere assunto senza cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Come misura precauzionale, si deve raccomandare di evitare una gravidanza durante il trattamento con GIOTRIF alle donne in età fertile. Durante la terapia e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, devono essere utilizzati adeguati metodi contraccettivi.

Gravidanza

A causa del meccanismo di azione tutti i medicinali che abbiano l'EGFR come bersaglio possono potenzialmente causare danni al feto. Gli studi con afatinib negli animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli studi negli animali non hanno indicato segni di teratogenicità fino a dosi pari alla dose letale per la madre. Segni di teratogenicità si sono verificati limitatamente a livelli di dose tossici. In ogni caso l'esposizione sistemica raggiunta negli animali era in un intervallo simile o al di sotto dei livelli osservati nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non sono disponibili o sono in numero limitato. Pertanto il rischio nella specie umana non è noto. Se utilizzato durante la gravidanza o se la paziente intraprende una gravidanza durante il trattamento con GIOTRIF o successivamente ad esso, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

I dati di farmacocinetica disponibili negli animali hanno dimostrato l'escrezione di afatinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi risultati è probabile che afatinib sia escreto nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino che viene allattato con latte materno. Alle madri deve essere sconsigliato l'allattamento durante l'assunzione di questo medicinale.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con afatinib negli esseri umani. I dati disponibili di tossicità non clinica hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi a dosi più elevate. Pertanto non si può escludere un effetto avverso di questo medicinale sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GIOTRIF altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento in alcuni pazienti sono state riportate reazioni avverse oculari (congiuntivite, occhio secco, cheratite) (vedere paragrafo 4.8) che possono alterare la capacità dei pazienti di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) erano generalmente associate al meccanismo di inibizione di afatinib di EGFR. Il riassunto di tutte le ADR è riportato nella Tabella 2. Le ADR più frequenti sono state diarrea ed eventi avversi a livello cutaneo (vedere paragrafo 4.4) oltre a stomatite e paronichia (vedere anche Tabella 3, 4 e 5). Nel complesso, la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ha determinato una più bassa frequenza di reazioni avverse comuni.

Nei pazienti trattati una volta al giorno con 40 mg di GIOTRIF, riduzioni della dose a causa di ADR si sono verificate nel 57% dei pazienti nello studio LUX-Lung 3 e nel 25% dei pazienti nello studio LUX-Lung 8. La percentuale di interruzione dovuta alle ADR diarrea e rash cutaneo/acne era rispettivamente dell'1,3% e 0% nello studio LUX-Lung 3 e del 3,8% e 2,0% nello studio LUX-Lung 8.

Le reazioni avverse ILD-simili sono state riportate nello 0,7% dei pazienti trattati con afatinib. Sono state riportate condizioni cutanee di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo inclusi rari casi indicativi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sebbene in questi casi fossero possibili eziologie alternative (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 riassume le frequenze delle ADR da tutti gli studi nel NSCLC e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio con dosi giornaliere di GIOTRIF di 40 mg o 50 mg in monoterapia. Sono stati utilizzati i seguenti termini per classificare le ADR per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza

Sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Paronichia ¹	Cistite		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Disidratazione Ipokaliemia		
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia		
Patologie dell'occhio		Congiuntivite Occhio secco	Cheratite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Rinorrea	Malattia polmonare interstiziale	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Stomatite ² Nausea Vomito	Dispepsia Cheilite	Pancreatite Perforazione gastrointestinale	
Patologie epatobiliari		Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash cutaneo ³ Dermatite acneiforme ⁴ Prurito ⁵ Secchezza cutanea ⁶	Sindrome di eritrodismestesia palmare-plantare Malattie delle unghie ⁸		Sindrome di Stevens-Johnson ⁷ Necrolisi epidermica tossica ⁷
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale/ Insufficienza renale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia		
Esami diagnostici		Peso corporeo diminuito		

¹ Include Paronichia, Infezione ungueale, Infezione al letto ungueale

² Include Stomatite, Stomatite aftosa, Infiammazione della mucosa, Ulcerazione della bocca, Erosione della mucosa orale,

Erosione della mucosa, Ulcera della mucosa

³ Include il gruppo dei termini preferiti per rash cutaneo

⁴ Include Acne, Acne pustolosa, Dermatite acneiforme

⁵ Include Prurito, Prurito generalizzato

⁶ Include Secchezza cutanea, Cute screpolata

⁷ Sulla base dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

⁸ Include Malattie delle unghie, Onicolisi, Tossicità ungueale. Onicoclasia, Unghia incarnita, Punteggiatura ungueale, Onicomadesi, Alterazione del colore delle unghie, Distrofia ungueale, Striature ungueali e Onicogrifosi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le ADR molto comuni verificatesi in almeno il 10% dei pazienti trattati con GIOTRIF nel corso degli studi LUX-Lung 3 e LUX-Lung 7 sono riassunte nelle Tabelle 3 e 4 per Grado secondo i National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabella 3: ADR molto comuni nello studio LUX-Lung 3

Grado NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/giorno) N=229			Pemetrexed/ Cisplatino N=111		
	Qualsiasi Grado	3	4	Qualsiasi Grado	3	4
Termine MedDRA Preferito	%	%	%	%	%	%
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						
Paronichia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Appetito ridotto	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>						
Epistassi	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Diarrea	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Rash cutaneo ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acneiforme ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Secchezza cutanea ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurito ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Esami diagnostici</i>						
Peso corporeo diminuito	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Include Paronichia, Infezione ungueale, Infezione al letto ungueale

² Include Stomatite, Stomatite aftosa, Infiammazione della mucosa, Ulcerazione della bocca, Erosione della mucosa orale,

Erosione della mucosa, Ulcera della mucosa

³ Include il gruppo dei termini preferiti per rash cutaneo

⁴ Include Acne, Acne pustolosa, Dermatite acneiforme

⁵ Include Secchezza cutanea, Cute screpolata

⁶ Include Prurito, Prurito generalizzato

Tabella 4: ADR molto comuni nello studio LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/giorno) N=160			Gefitinib N=159		
	Qualsiasi i grado	3	4	Qualsiasi i grado	3	4
Grado NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Termine preferito MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						
Paronichia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistite ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Appetito ridotto	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Ipokaliemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>						
Rinorrea ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistassi	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Diarrea	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatite ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nausea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vomito	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Patologie epatobiliari</i>						
Aumento dell'alanina aminotransferasi	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Rash cutaneo ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Secchezza cutanea	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurito ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatite acneiforme ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>						
Piressia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Esami diagnostici</i>						
Peso corporeo diminuito	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Include Paronichia, Infezione ungueale, Infezione al letto ungueale

² Include Cistite, Infezione delle vie urinarie

³ Include Ipokaliemia, Livelli di potassio nel sangue diminuiti

⁴ Include Rinorrea, Infiammazione nasale

⁵ Include Stomatite, Stomatite aftosa, Infiammazione della mucosa, Ulcerazione della bocca, Erosione della mucosa

⁶ Include il gruppo dei termini preferiti per rash cutaneo

⁷ Include Prurito, Prurito generalizzato

⁸ Include Dermatite acneiforme, Acne

Anomalie del test di funzione epatica

Sono stati osservati valori anomali nei test di funzione epatica (incluso aumento di ALT e AST) nei pazienti trattati con GIOTRIF 40 mg. Questi aumenti erano prevalentemente transitori e non portavano a sospensione del trattamento. Aumenti di ALT di Grado 2 (> da 2,5 a 5,0 volte il limite superiore del livello normale (ULN)) si sono verificati in meno dell'8% dei pazienti trattati con questo medicinale. Aumenti di Grado 3 (> da 5,0 a 20,0 volte l'ULN) si sono verificati in meno del 4% dei pazienti trattati con GIOTRIF (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le ADR molto comuni che si sono verificate in almeno il 10% dei pazienti trattati con GIOTRIF nel corso dello studio LUX-Lung 8 sono riassunte nella Tabella 5 per Grado secondo i National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabella 5: ADR molto comuni nello studio LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/giorno) N=392			Erlotinib N=395		
Grado NCI-CTC	Qualsiasi grado	3	4	Qualsiasi i grado	3	4
Termine MedDRA preferito	%	%	%	%	%	%
<i>Infezioni ed infestazioni</i>						
Paronichia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						
Appetito ridotto	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>						
Diarrea	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatite ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nausea	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
Rash cutaneo ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatite acneiforme ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Riportando la frequenza dei pazienti con AE di tutte le cause

¹ Include Paronichia, Infezione ungueale, Infezione al letto ungueale

² Include Stomatite, Stomatite aftosa, Infiammazione della mucosa, Ulcerazione della bocca, Erosione della mucosa orale,

Erosione della mucosa, Ulcera della mucosa

³ Include il gruppo di termini preferiti per il rash cutaneo

⁴ Include Acne, Acne pustolosa, Dermatite acneiforme

Anomalie del test di funzione epatica

Sono stati osservati valori anomali nel test di funzione epatica (incluso aumenti di ALT e AST) nei pazienti trattati con GIOTRIF 40 mg. Questi aumenti erano prevalentemente transitori e non portavano a sospensione del trattamento. Aumenti di ALT di Grado 2 si sono verificati nell'1% e di Grado 3 nello 0,8% dei pazienti trattati con GIOTRIF (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La dose più alta di afatinib studiata in un limitato numero di pazienti negli studi clinici di Fase I è stata di 160 mg una volta al giorno per 3 giorni e di 100 mg una volta al giorno per 2 settimane. Le reazioni avverse osservate a queste dosi erano primariamente eventi dermatologici (rash cutaneo/acne) e gastrointestinali (soprattutto diarrea). Il sovradosaggio in 2 adolescenti sani che ha comportato l'ingestione di 360 mg di afatinib ciascuno (come parte di un mix di sostanze ingerite) è stato associato ad eventi avversi quali nausea, vomito, astenia, capogiro, cefalea, dolore addominale ed amilasi elevata (< 1,5 volte l'ULN). Entrambi gli individui si sono ripresi da questi eventi avversi.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con questo medicinale. Qualora si sospetti un sovradosaggio, GIOTRIF deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico.

Se indicato, l'eliminazione della quota di afatinib non assorbita può essere ottenuta tramite emesi o lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01XE13.

Meccanismo d'azione

Afatinib è un inibitore irreversibile, potente e selettivo della famiglia ErbB. Afatinib si lega in modo covalente e blocca irreversibilmente il segnale da tutti gli omomero ed eterodimeri formati dai membri della famiglia ErbB EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

Effetti farmacodinamici

L'alterazione dell'attività di ErbB innescata da amplificazione e/o mutazioni del gene del recettore e/o iperespressione del ligando, contribuisce al fenotipo maligno. La mutazione a carico di EGFR definisce un distinto sottotipo molecolare di tumore polmonare.

Nei modelli non-clinici di malattia caratterizzati dall'alterazione delle vie del segnale di ErbB, afatinib come agente singolo blocca efficacemente il segnale recettoriale determinando un'inibizione della crescita tumorale o la regressione del tumore. I tumori polmonari non a piccole cellule con mutazioni attivanti comuni di EGFR (Del 19, L858R) e con numerose mutazioni meno comuni di EGFR nell'esone 18 (G719X) e nel esone 21 (L861Q) sono particolarmente sensibili al trattamento con afatinib nell'ambito non-clinico e clinico. È stata osservata una limitata attività non-clinica e/o clinica nel NSCLC con mutazioni inserzionali nell'esone 20.

L'acquisizione di una mutazione T790M secondaria è uno dei meccanismi principali di resistenza acquisita ad afatinib e il dosaggio genico dell'allele contenente la mutazione T790M è correlato al grado di resistenza *in vitro*. La mutazione T790M è rilevata in circa il 50% dei pazienti con progressione di malattia trattati con afatinib; per tali pazienti è possibile considerare gli inibitori tirosinichinasi mirati verso EGFR con mutazione T790M come linea successiva di trattamento. Dati preclinici suggeriscono altri potenziali meccanismi di resistenza ad afatinib e a livello clinico è stata osservata amplificazione genica di MET.

Efficacia e sicurezza clinica

GIOTRIF in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni di EGFR

LUX-Lung 3

Nell'ambito del trattamento di prima linea, l'efficacia e la sicurezza di GIOTRIF in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB or IV) positivo alla mutazione di EGFR sono state valutate in uno studio globale, randomizzato, multicentrico, in aperto. I pazienti sono stati selezionati per la presenza di 29 differenti mutazioni di EGFR utilizzando una metodica basata sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere GIOTRIF 40 mg una volta al giorno o fino a 6 cicli di pemetrexed/cisplatino.

Tra i pazienti randomizzati, il 65% erano di sesso femminile, l'età mediana era di 61 anni, il performance status ECOG basale era 0 (39%) o 1 (61%), il 26% erano Caucasici e il 72% erano Asiatici. L'89% dei pazienti presentava mutazioni comuni di EGFR (Del 19 o L858R).

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) secondo revisione indipendente; gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza complessiva e il tasso di risposta obiettiva. Al momento dell'analisi, 14 novembre 2013, 176 pazienti (76,5%) nel braccio di trattamento con afatinib e 70 pazienti (60,9%) nel braccio di trattamento con chemioterapia avevano manifestato un evento valido ai fini dell'analisi della PFS, ossia la progressione della malattia come determinato dalla revisione centrale indipendente o il decesso. I risultati di efficacia sono riportati nella Figura 1 e nelle Tabelle 6 e 7.

LUX-Lung 6

L'efficacia e la sicurezza di GIOTRIF in pazienti asiatici con adenocarcinoma del polmone localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB/IV) positivo alla mutazione di EGFR sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto. Analogamente allo studio LUX-Lung 3, i pazienti con NSCLC non precedentemente trattati sono stati sottoposti allo screening per mutazioni di EGFR utilizzando il TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Dei pazienti randomizzati, il 65% era di sesso femminile, l'età mediana era di 58 anni e tutti i pazienti erano di etnia asiatica. I pazienti con mutazioni comuni di EGFR ammontavano all'89% della popolazione dello studio.

L'endpoint primario era la PFS valutata da revisione centrale indipendente; gli endpoint secondari comprendevano l'OS e l'ORR.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un miglioramento significativo della PFS dei pazienti positivi alla mutazione di EGFR trattati con GIOTRIF rispetto alla chemioterapia. I risultati di efficacia sono riepilogati nella Figura 1 (LUX-Lung 3) e nelle Tabelle 6 e 7 (LUX-Lung 3 e 6). Nella Tabella 7 sono riportati gli esiti nei sottogruppi di pazienti con due mutazioni comuni di EGFR: Del 19 e L858R.

Figura 1: curva di Kaplan-Meier per la PFS da revisione indipendente per gruppo di trattamento nello studio LUX-Lung 3 (Popolazione totale)

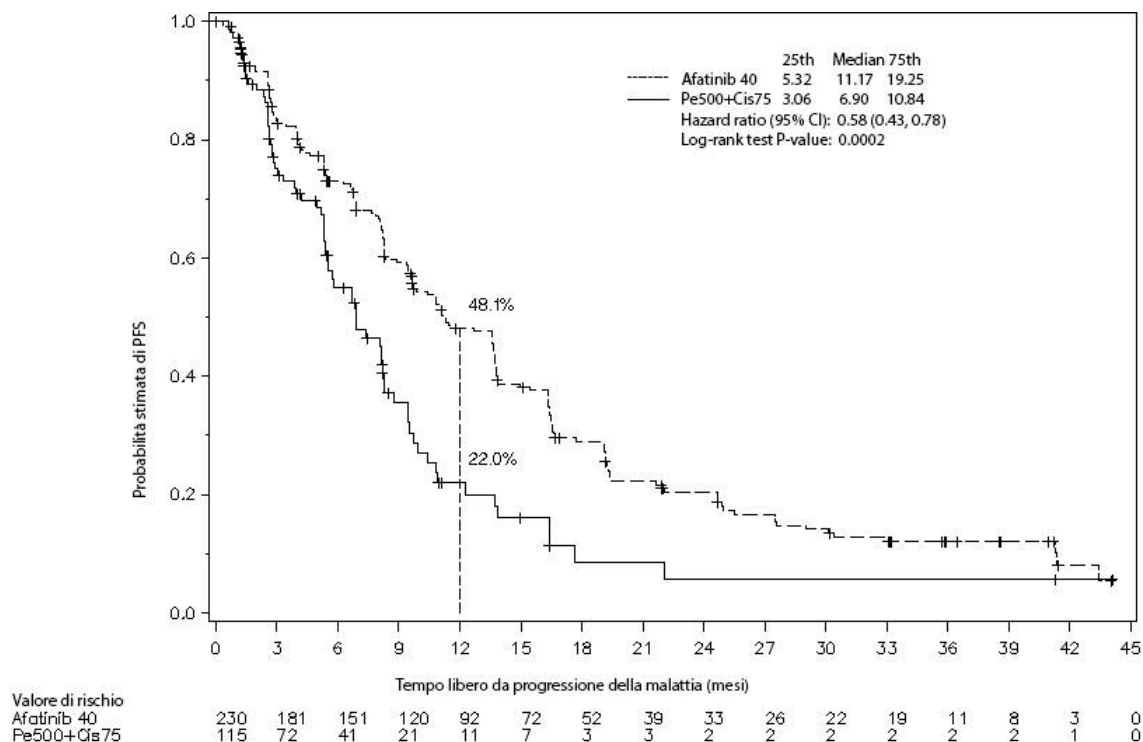


Tabella 6: Risultati di efficacia di GIOTRIF verso pemetrexed/cisplatino (LUX-Lung 3) gemcitabina/cisplatino (LUX-Lung 6) (Revisione indipendente)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemetrexed/ Cisplatino (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemcitabina/ Cisplatino (N=122)
Sopravvivenza libera da progressione Mesi (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
valore p ¹	0,0002		< 0,0001	
Tasso della PFS a 1 anno	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Tasso di Risposta Obiettiva (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Odds Ratio (OR) (95% CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
valore p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Sopravvivenza Complessiva (OS) Mesi (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
valore p ¹	0,3850		0,6137	

¹ valore p di PFS/OS basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato; valore p del tasso di risposta obiettiva basato sulla regressione logistica

² CR=risposta completa; PR=risposta parziale

Tabella 7: Risultati di efficacia in termini di PFS e OS di GIOTRIF verso pemetrexed/cisplatino (LUX-Lung 3) gemcitabina/cisplatino (LUX-Lung 6) nei sottogruppi predefiniti della mutazione di EGFR Del 19 e L858R (Revisione indipendente)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	Pemetrexed/ Cisplatino (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemcitabina/ Cisplatino (N=62)
Sopravvivenza libera da progressione Mesi (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
valore p [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Sopravvivenza Complessiva (OS) Mesi (mediana)	33,3	21,2	31,4	18,4
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
valore p [†]	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrexed/ Cisplatino (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemcitabina/ Cisplatino (N=46)
Sopravvivenza libera da progressione Mesi (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
valore p [†]	0,2191		< 0,0001	
Sopravvivenza Complessiva (OS) Mesi (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard Ratio (HR) (95% CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
valore p [†]	0,2919		0,3432	

[†] valore p di PFS/OS basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato

Nel sottogruppo predefinito delle mutazioni comuni (Del 19 e L858R combinate) per GIOTRIF e chemioterapia, la PFS mediana era rispettivamente 13,6 mesi verso 6,9 mesi (HR 0,48; 95% CI 0,35-0,66; p<0,0001; N=307) nello studio LUX-Lung 3 e 11,0 mesi verso 5,6 mesi (HR 0,24; 95% CI 0,17-0,35; p<0,0001; N=324) nello studio LUX-Lung 6.

Il beneficio della PFS è stato accompagnato dal miglioramento dei sintomi correlati alla malattia e dal ritardo del loro peggioramento (vedere Tabella 8). I punteggi medi nel tempo per la qualità complessiva della vita, per lo stato di salute globale e per la funzionalità fisica, di ruolo, cognitiva, sociale ed emotiva sono stati significativamente migliori per GIOTRIF.

Tabella 8: Esito dei sintomi per GIOTRIF verso chemioterapia negli studi LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Tosse	Dispnea	Dolore
% di pazienti con miglioramento dei sintomi ^a	67% verso 60%; p=0,2133	65% verso 50%; p=0,0078	60% verso 48%; p=0,0427
Ritardo del tempo mediano al peggioramento (mesi) ^{a,b}	27,0 verso 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 verso 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 verso 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Tosse	Dispnea	Dolore
% di pazienti con miglioramento dei sintomi ^a	76% verso 55%; p=0,0003	71% verso 48%; p<0,0001	65% verso 47%; p=0,0017
Ritardo del tempo mediano al peggioramento (mesi) ^{a,b}	31,1 verso 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 verso 1,7 HR 0,53; p<0,0001	6,9 verso 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a valori presentati per GIOTRIF verso chemioterapia, valore p basato sulla regressione logistica

^b valore p del tempo al peggioramento basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 era uno studio a singolo braccio di Fase II in 129 pazienti naïve a EGFR-TKI con adenocarcinoma polmonare di stadio IIIB o IV con mutazioni di EGFR. I pazienti sono stati arruolati nell'ambito della terapia di prima linea (N=61) o di seconda linea (N=68) (cioè dopo fallimento di un precedente regime chemioterapico). Nei 61 pazienti trattati nell'ambito della terapia di prima linea, è stato confermato l'ORR del 65,6% e il DCR del 86,9% in accordo alla revisione indipendente. La PFS mediana era 12,0 mesi da revisione indipendente. L'efficacia era analogamente elevata nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto in precedenza il regime chemioterapico (N=68; ORR 57,4%; PFS mediana da revisione indipendente 8 mesi). Le OS mediane aggiornate per la prima e la seconda linea erano rispettivamente 31,7 mesi e 23,6 mesi.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 è uno studio randomizzato, globale, in aperto di Fase IIb che valuta l'efficacia e la sicurezza di GIOTRIF in pazienti con adenocarcinoma polmonare localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) con mutazioni di EGFR nell'ambito della terapia di prima linea. I pazienti sono stati sottoposti a screening per la presenza di mutazioni attivanti l'EGFR (Del 19 e/o L858R) utilizzando il Kit TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR, Qiagen Manchester Ltd. I pazienti (N=319) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere GIOTRIF[®] 40 mg una volta al giorno per via orale (N=160) o gefitinib 250 mg una volta al giorno per via orale (N=159). La randomizzazione è stata stratificata secondo lo stato di mutazione di EGFR (Del 19; L858R) e la presenza di metastasi cerebrali (sì; no).

Tra i pazienti randomizzati, il 62% era di sesso femminile, l'età mediana era 63 anni, il 16% dei pazienti presentava metastasi cerebrali, il performance status ECOG basale era 0 (31%) o 1 (69%), il 57% era di etnia asiatica e il 43% di etnia non asiatica. I pazienti avevano un campione di tessuto tumorale categorizzato come presentante la delezione dell'esone 19 (58%) o sostituzioni L858R nell'esone 21 (42%).

Gli endpoint coprimari comprendono la PFS confermata da revisione indipendente e l'OS. Gli endpoint secondari comprendono ORR e DCR. GIOTRIF ha migliorato in modo significativo la PFS e l'ORR nei pazienti positivi per mutazioni di EFGR rispetto a gefitinib. I risultati dell'efficacia sono riassunti nella Tabella 9.

Tabella 9: Risultati dell'efficacia di GIOTRIF rispetto a gefitinib (LUX-Lung 7) basati sull'analisi primaria dell'agosto 2015.

	GIOTRIF (N=160)	Gefitinib (N=159)	Hazard ratio/ Odds ratio (CI 95%) Valore p²
PFS mediana (mesi), Popolazione complessiva dello studio	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Tasso di PFS a 18 mesi	27%	15%	
Tasso di PFS a 24 mesi	18%	8%	
OS mediana (mesi)¹, Popolazione complessiva dello studio	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
Vivi a 18 mesi	71%	67%	
Vivi a 24 mesi	61%	51%	
Tasso di risposta obiettiva (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹Risultati dell'OS basati sull'analisi primaria dell'OS dell'aprile 2016 con tassi di eventi pari a 109 (68,1%) e 117 (73,6%) rispettivamente nei bracci GIOTRIF e gefitinib

²Valore p di PFS/OS basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato; valore p del tasso di risposta obiettiva basato sulla regressione logistica stratificata

³CR = risposta completa; PR = risposta parziale

L'hazard ratio della PFS per pazienti con mutazioni DEL 19 e mutazioni L858R era 0,76 (CI 95% [0,55, 1,06]; p=0,1071) e 0,71 (CI 95% [0,47, 1,06]; p=0,0856) rispettivamente per afatinib rispetto a gefitinib.

Analisi dell'efficacia di GIOTRIF in pazienti naïve agli EGFR-TKI con tumori che presentavano mutazioni non comuni dell'EGFR (LUX-Lung 2, -3 e -6)

In tre studi clinici su GIOTRIF con genotipizzazione prospettica del tumore (studi di Fase III LUX-Lung 3 e -6 e studio di Fase II a braccio singolo LUX-Lung 2), è stata condotta un'analisi dei dati relativi a un totale di 75 pazienti naïve ai TKI affetti da adenocarcinoma polmonare in stadio avanzato (stadio IIIb-IV) che presentavano mutazioni non comuni dell'EGFR, definite come tutte le mutazioni diverse da Del 19 e L858R. I pazienti sono stati trattati con GIOTRIF 40 mg (in tutti e tre gli studi) o 50 mg (LUX-Lung 2) per via orale una volta al giorno.

Nei pazienti con tumori che presentavano le mutazioni per sostituzione G719X (N=18), L861Q (N=16) o S768I (N=8), l'ORR confermato è stato, rispettivamente, del 72,2%, 56,3% e 75,0% e la durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 13,2 mesi, 12,9 mesi e 26,3 mesi.

Nei pazienti con tumori che presentavano inserzioni dell'esone 20 (N=23), l'ORR confermato è stato dell'8,7% e la durata mediana della risposta è stata di 7,1 mesi. Nei pazienti con tumori che presentavano mutazioni T790M *de novo* (N=14) l'ORR confermato è stato del 14,3% e la durata mediana della risposta è stata di 8,3 mesi.

GIOTRIF in pazienti con NSCLC a istologia squamosa

L'efficacia e la sicurezza di GIOTRIF come trattamento di seconda linea nei pazienti con NSCLC avanzato a istologia squamosa sono state esaminate nello studio randomizzato, in aperto, globale di Fase III LUX-Lung 8. I pazienti trattati con almeno 4 cicli di terapia a base di platino come terapia di prima linea sono stati successivamente randomizzati in rapporto 1:1 a GIOTRIF 40 mg al giorno o a erlotinib 150 mg al giorno fino alla progressione. La randomizzazione è stata stratificata in base a

razza (est-asiatici rispetto a non est-asiatici). L'endpoint primario era la PFS; OS era l'endpoint secondario principale. Gli altri endpoint secondari comprendevano ORR, DCR, variazione delle dimensioni del tumore e HRQOL.

Tra i 795 pazienti randomizzati, la maggior parte era di sesso maschile (84%), di razza caucasica (73%), fumatori o ex fumatori (95%) con performance status ECOG basale 1 (67%) e ECOG 0 (33%). La terapia di seconda linea con GIOTRIF ha migliorato in modo significativo la PFS e OS dei pazienti con NSCLC squamoso rispetto a erlotinib. I risultati di efficacia al momento dell'analisi primaria della OS, che include tutti i pazienti randomizzati, sono riepilogati nella Figura 2 e nella Tabella 10.

Tabella 10: Risultati dell'efficacia di GIOTRIF vs erlotinib nello studio LUX-Lung 8 sulla base dell'analisi primaria della OS, che include tutti i pazienti randomizzati

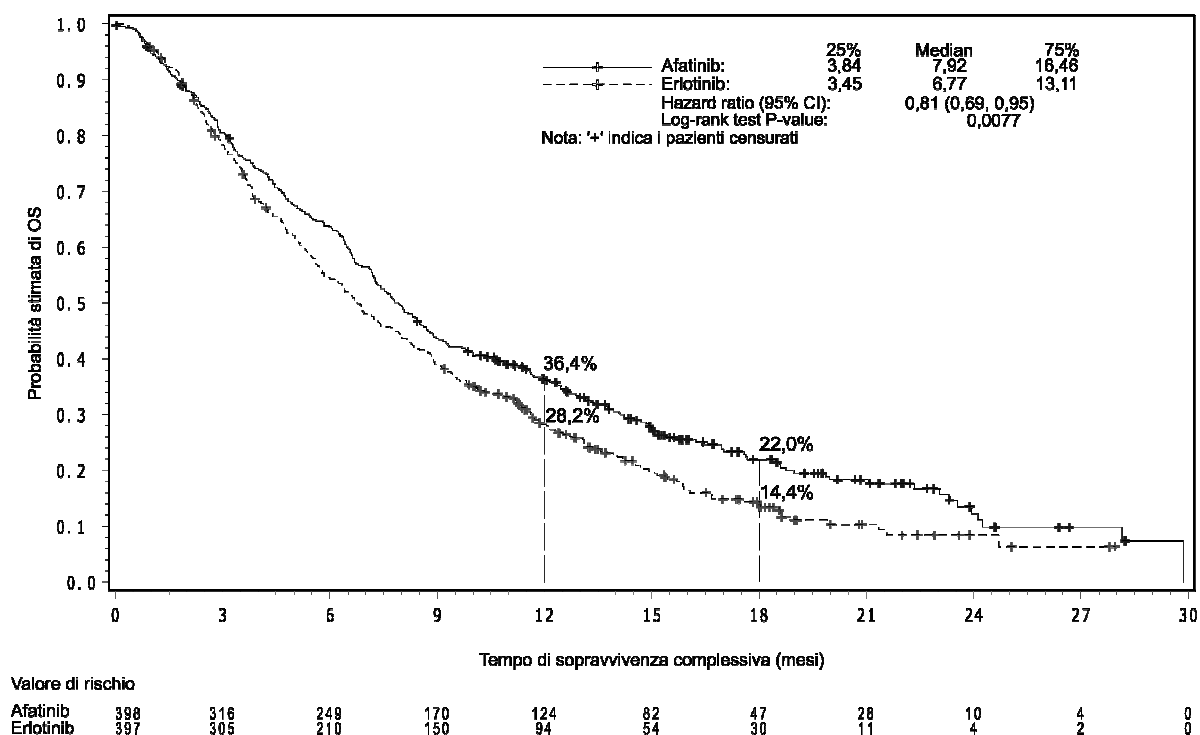
	GIOTRIF (N=398)	Erlotinib (n=397)	Hazard Ratio/ Odds Ratio (CI 95%)	Valore p²
PFS Mesi (mediana)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
OS Mesi (mediana)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Viventi a 12 mesi Viventi a 18 mesi	36,4% 22,0%	28,2% 14,4%		
Tasso di risposta obiettiva (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Durata della risposta Mesi (mediana)	7,29	3,71		

¹CR=risposta completa; PR=risposta parziale

²valore p della PFS/OS basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato; valore p del tasso di risposta obiettiva basato sulla regressione logistica

L'hazard ratio della sopravvivenza complessiva nei pazienti di età < 65 anni era 0,68 (CI 95% 0,55, 0,85) e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni era 0,95 (CI 95% 0,76, 1,19).

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier per la OS per braccio di trattamento nello studio LUX-Lung 8



Il beneficio di PFS era accompagnato dal miglioramento dei sintomi correlati alla malattia e da un tempo al peggioramento ritardato (vedere Tabella 11).

Tabella 11: Dati sui sintomi per GIOTRIF vs. erlotinib nello studio LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13)

	Tosse	Dispnea	Dolore
% di pazienti migliorati^{a,c}	43% verso 35%; p=0,0294	51% verso 44%; p=0,0605	40% verso 39%; p=0,7752
Ritardo nel tempo al peggioramento (mesi)^{b,c}	4,5 verso 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 verso 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 verso 2,4 HR 0,99; p=0,8690

^a valori presentati per GIOTRIF verso erlotinib, valore p basato sulla regressione logistica

^b valore p del tempo al peggioramento basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato

^c i valori p non sono stati aggiustati per la molteplicità

L'efficacia nei tumori EGFR-negativi non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di GIOTRIF, la C_{max} di afatinib è stata osservata approssimativamente da 2 a 5 ore dopo la dose. Nell'intervallo di dose compreso fra 20 mg e 50 mg di GIOTRIF i valori di C_{max} e di $AUC_{0-\infty}$ aumentavano in misura lievemente superiore rispetto all'incremento proporzionale. L'esposizione sistemica ad afatinib è ridotta del 50% (C_{max}) e del 39% ($AUC_{0-\infty}$), quando somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi rispetto alla somministrazione a digiuno. Sulla base dei dati farmacocinetici di popolazione derivati dagli studi clinici in vari tipi di tumori, una riduzione media del 26% nell' $AUC_{\tau,ss}$ è stata osservata quando il cibo è stato consumato entro 3 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di GIOTRIF. Pertanto il cibo non deve essere consumato per almeno 3 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di GIOTRIF (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Distribuzione

In vitro il legame di afatinib alle proteine plasmatiche umane è approssimativamente del 95%. Afatinib si lega alle proteine sia non covalentemente (consueto legame proteico) sia covalentemente.

Biotrasformazione

Le reazioni metaboliche catalizzate da enzimi giocano un ruolo trascurabile per afatinib *in vitro*. Gli addotti covalenti con le proteine sono stati i maggiori metaboliti di afatinib circolanti.

Eliminazione

Nell'uomo la escrezione di afatinib avviene principalmente attraverso le feci. A seguito di somministrazione di una soluzione orale di 15 mg di afatinib, l'85,4% della dose è stato recuperato nelle feci e il 4,3% nell'urina. Il composto originario afatinib ammontava all'88% della dose recuperata. Afatinib è eliminato con un valore di emivita effettiva di approssimativamente 37 ore. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di afatinib allo stato stazionario erano raggiunte entro 8 giorni di somministrazione di dosi multiple di afatinib, che determinavano un accumulo di 2,77 volte ($AUC_{0-\infty}$) e 2,11 volte (C_{max}). Nei pazienti trattati con afatinib per più di 6 mesi è stata stimata un'emivita terminale di 344 ore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Meno del 5% di una dose singola di afatinib è escreta attraverso i reni. L'esposizione ad afatinib in soggetti con compromissione renale è stata confrontata rispetto a volontari sani dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di GIOTRIF. I soggetti con compromissione renale moderata (n=8; eGFR 30-59 mL/min/1,73m², secondo la formula Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) hanno mostrato un'esposizione del 101% (C_{max}) e 122% (AUC_{0-tz}) rispetto ai rispettivi controlli sani. I soggetti con compromissione renale severa (n=8; eGFR 15-29 mL/min/1,73m², secondo la formula MDRD) hanno mostrato un'esposizione del 122% (C_{max}) e 150% (AUC_{0-tz}) rispetto ai rispettivi controlli sani. Sulla base di questo studio e dell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati derivati dagli studi clinici in vari tipi di tumore, si è concluso che gli aggiustamenti della dose iniziale in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73m²), moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²) o severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²) non sono necessari, tuttavia i pazienti con compromissione renale severa devono essere sottoposti a monitoraggio (vedere "Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali" di seguito e paragrafo 4.2). GIOTRIF non è stato studiato in pazienti con eGFR < 15 mL/min/1,73m² o in dialisi.

Compromissione epatica

Afatinib è eliminato principalmente attraverso escrezione biliare/fecale. I soggetti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) mostravano esposizione simile rispetto a volontari sani dopo una dose singola di 50 mg di GIOTRIF. Ciò è consistente con i dati farmacocinetici di popolazione derivati dagli studi clinici in vari tipi di tumori (vedere “Analisi farmacocinetica di popolazione in popolazioni speciali” di seguito). Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non si ritiene necessario un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di afatinib non è stata studiata in soggetti con disfunzione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.4).

Analisi farmacocinetica di popolazione in popolazioni speciali

Un’analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta in 927 pazienti affetti da cancro (764 con NSCLC) trattati in monoterapia con GIOTRIF. Nessun aggiustamento della dose iniziale è stato considerato necessario per alcuna delle seguenti covariate studiate.

Età

Non si è potuto osservare alcun impatto significativo dell’età (intervallo: 28 anni - 87 anni) sulla farmacocinetica di afatinib.

Peso corporeo

L’esposizione plasmatica ($AUC_{\tau,ss}$) era aumentata del 26% per un paziente di peso pari a 42 kg (2,5° percentile) ed era ridotta del 22% per un paziente di peso pari a 95 kg (97,5° percentile) rispetto ad un paziente di peso pari a 62 kg (peso corporeo mediano nella popolazione totale dei pazienti).

Genere

Le pazienti di sesso femminile mostravano un’esposizione plasmatica superiore del 15% ($AUC_{\tau,ss}$, corretta per peso corporeo) rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Etnia

L’etnia non esercitava alcun effetto sulla farmacocinetica di afatinib sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, che includeva pazienti appartenenti a gruppi asiatici, caucasici e afroamericani. I dati sui gruppi afroamericani erano limitati.

Compromissione renale

L’esposizione ad afatinib aumentava moderatamente al ridursi della clearance della creatinina (CrCL, calcolata in accordo a Cockcroft Gault), cioè per un paziente con CrCL di 60 ml/min o 30 ml/min l’esposizione ($AUC_{\tau,ss}$) ad afatinib aumentava del 13% e del 42%, rispettivamente, e decresceva del 6% e 20% per un paziente con CrCL di 90 ml/min o 120 ml/min, rispettivamente, in confronto a un paziente con CrCL di 79 ml/min (CrCL mediana dei pazienti nella popolazione totale analizzata).

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve e moderata identificata nei pazienti attraverso i risultati anomali dei test epatici non era correlata ad alcun cambiamento significativo dell’esposizione ad afatinib. I dati disponibili per la compromissione moderata e severa erano limitati.

Altre caratteristiche/fattori intrinseci dei pazienti

Altre caratteristiche/fattori intrinseci dei pazienti con un impatto significativo sull’esposizione ad afatinib erano: punteggio del performance status ECOG, livelli di lattato deidrogenasi, livelli di fosfatasi alcalina e proteine totali. Le dimensioni degli effetti individuali di queste covariate non erano considerate clinicamente rilevanti.

Storia di fumo, consumo di alcol (dati limitati), o presenza di metastasi epatiche non avevano un impatto significativo sulla farmacocinetica di afatinib.

Altre informazioni sulle interazioni farmaco-farmaco

Interazioni con i sistemi di trasporto di ricaptazione del farmaco

I dati *in vitro* indicavano che le interazioni farmaco-farmaco con afatinib dovute all'inibizione dei trasportatori OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, e OCT3 sono da considerarsi improbabili.

Interazioni con gli enzimi del Citocromo P450 (CYP)

Nell'uomo è stato osservato che le reazioni metaboliche catalizzate dagli enzimi giocano un ruolo trascurabile per il metabolismo di afatinib. Approssimativamente il 2% della dose di afatinib è stato metabolizzato da FMO3 e la N-demetilazione dipendente dal CYP3A4 era troppo bassa per essere rilevata quantitativamente. Afatinib non è un inibitore o un induttore degli enzimi del CYP. Pertanto, è improbabile che questo medicinale interagisca con altri medicinali che modulano o sono metabolizzati dagli enzimi del CYP.

Effetto dell'inibizione del UDP-glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) su afatinib

I dati *in vitro* indicavano che le interazioni farmaco-farmaco con afatinib dovute all'inibizione del UGT1A1 sono considerate improbabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale di dosi singole ai topi e ai ratti indicava un basso potenziale di tossicità acuta di afatinib. Negli studi di somministrazione orale di dosi ripetute fino a 26 settimane in ratti o 52 settimane in cavie gli effetti principali sono stati identificati sulla cute (alterazioni del derma, atrofia epiteliale e follicolite nei ratti), nel tratto gastrointestinale (diarrea, erosioni nello stomaco, atrofia epiteliale nei ratti e cavie) e a livello renale (necrosi papillare nei ratti). In funzione dei risultati, queste alterazioni si verificavano ad esposizioni inferiori, nell'intervallo o superiori ai livelli clinicamente rilevanti. Inoltre, in diversi organi è stata osservata atrofia dell'epitelio farmacodinamicamente mediata in entrambe le specie.

Tossicità riproduttiva

Sulla base del meccanismo di azione, tutti i medicinali che abbiano l'EGFR come bersaglio, incluso GIOTRIF, possono potenzialmente danneggiare il feto. Gli studi di sviluppo embrio-fetale condotti su afatinib non hanno fornito evidenza di teratogenicità. La rispettiva esposizione sistemica totale (AUC) era sia lievemente superiore (2,2 volte nei ratti) che inferiore (0,3 volte nei conigli) rispetto ai livelli nell'uomo.

Afatinib radiomarcato somministrato oralmente ai ratti al giorno 11 dell'allattamento era escreto nel latte delle madri.

Uno studio di fertilità in ratti maschi e femmine fino alla massima dose tollerata non ha rivelato un impatto significativo sulla fertilità. L'esposizione sistemica totale (AUC₀₋₂₄) nei ratti maschi e femmine era nell'intervallo o inferiore a quella osservata nell'uomo (rispettivamente 1,3 volte e 0,51 volte).

Uno studio nei ratti fino alla massima dose tollerata non ha rivelato un impatto significativo sullo sviluppo pre/postnatale. L'esposizione sistemica totale più elevata (AUC₀₋₂₄) nei ratti femmine era inferiore rispetto a quella osservata nell'uomo (0,23 volte).

Fototossicità

Un test 3T3 *in vitro* ha dimostrato che afatinib può essere potenzialmente fototossico.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con GIOTRIF.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Crospovidone (tipo A)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Macrogol (400)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Polisorbato 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 e 50 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Macrogol (400)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Polisorbato 80 (E433)
Indigotina lacca di alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibile per dose unitaria di PVC/PVDC. Ogni blister è confezionato con una bustina essiccante in un sacchetto di alluminio laminato e contiene 7 x 1 compresse rivestite con film. Le confezioni contengono 7 x 1, 14 x 1 o 28 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (ASTUCCIO PER BLISTER per 20 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di afatinib (come dimaleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GIOTRIF 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCHETTO DI ALLUMINIO per 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

Boehringer Ingelheim (logo)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE per 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (ASTUCCIO PER BLISTER per 30 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 30 mg di afatinib (come dimaleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GIOTRIF 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCHETTO DI ALLUMINIO per 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

Boehringer Ingelheim (logo)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE per 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (ASTUCCIO PER BLISTER per 40 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 40 mg di afatinib (come dimaleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GIOTRIF 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCHETTO DI ALLUMINIO per 40 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

Boehringer Ingelheim (logo)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE per 40 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO (ASTUCCIO PER BLISTER per 50 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 50 mg di afatinib (come dimaleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GIOTRIF 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCHETTO DI ALLUMINIO per 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

Boehringer Ingelheim (logo)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE per 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film
afatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non aprire prima dell'uso.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film afatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF
3. Come prendere GIOTRIF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GIOTRIF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve

GIOTRIF è un medicinale che contiene il principio attivo afatinib. Agisce bloccando l'attività di un gruppo di proteine chiamate la famiglia ErbB (incluso EGFR [recettore del fattore di crescita dell'epidermide o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Queste proteine sono coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali, e possono essere alterate dalla presenza di modifiche (mutazioni) all'interno dei geni che le producono. Bloccando l'attività di queste proteine questo medicinale può inibire la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.

Questo medicinale è utilizzato da solo per trattare i pazienti adulti con uno specifico tipo di carcinoma del polmone (carcinoma polmonare non a piccole cellule):

- che è identificato da un'alterazione (mutazione) del gene per l'EGFR. GIOTRIF può esserle prescritto come primo trattamento o quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.
- di tipo squamoso quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF

Non prenda GIOTRIF

- se è allergico ad afatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o, al farmacista prima di prendere GIOTRIF:

- se è una donna, ha un peso corporeo basso, inferiore a 50 kg o ha problemi renali. Se una qualsiasi di queste caratteristiche si verifica, il medico può controllarla più strettamente poiché gli effetti indesiderati possono essere più pronunciati.
- se ha una storia di infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- se soffre di problemi epatici. Il medico può sottoporla ad alcuni esami epatici. Il trattamento con questo medicinale non è raccomandato se soffre di una grave malattia epatica.

- se ha una storia di problemi oculari, come grave secchezza oculare, infiammazione della membrana trasparente nella parte anteriore dell'occhio (cornea) od ulcere nella parte esterna dell'occhio o se utilizza lenti a contatto.
- se ha una storia di problemi cardiaci. Il medico può decidere di controllarla più strettamente.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se sviluppa diarrea. Il trattamento ai primi segni della diarrea è importante.
- se sviluppa eruzione cutanea. Il trattamento precoce dell'irritazione cutanea è importante.
- se sviluppa nuovo o improvviso peggioramento di fiato corto anche con tosse o febbre. Può trattarsi di sintomi di un'infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale) che può essere pericolosa per la vita.
- se ha forte dolore allo stomaco o all'intestino, febbre, brividi, nausea, vomito oppure rigidità o gonfiore addominale, poiché questi possono essere i sintomi di una lacerazione della parete gastrica o intestinale ('perforazione gastrointestinale'). Inoltre, informi il medico se in passato ha sofferto di ulcere gastrointestinali o malattia diverticolare oppure se riceve contemporaneamente trattamenti con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per ridurre il dolore e il gonfiore) o steroidi (utilizzati per infiammazioni e allergie), poiché in questi casi può essere più a rischio.
- se sviluppa rossore e dolore oculare acuto o in peggioramento, aumento della lacrimazione, visione offuscata e/o sensibilità alla luce. Può aver bisogno di un trattamento urgente.

Veda anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

GIOTRIF non è stato studiato in bambini o adolescenti. Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e GIOTRIF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i prodotti da banco.

In particolare, se assunti prima di GIOTRIF, i seguenti medicinali possono aumentare i livelli di GIOTRIF nel sangue e di conseguenza il rischio legato agli effetti indesiderati. Tra questi e l'assunzione di GIOTRIF deve trascorrere un intervallo di tempo lungo il più possibile. Ciò significa preferibilmente 6 ore (per i medicinali assunti due volte al giorno) o 12 ore (per i medicinali assunti una volta al giorno) lontano da GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazolo (fatta eccezione per lo shampoo), itraconazolo, eritromicina, nelfinavir, saquinavir-utilizzati per trattare diversi tipi di infezioni.
- Verapamil, chinidina, amiodarone-utilizzati per trattare le condizioni cardiache.
- Ciclosporina A, tacrolimus-medicinali che alterano il sistema immunitario.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital-utilizzati per trattare l'epilessia.
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe per trattare la depressione.
- Rifampicina, un antibiotico utilizzato per trattare la tubercolosi.

Chieda al medico se ha dei dubbi su quando assumere questi medicinali.

GIOTRIF può aumentare i livelli nel sangue di altri medicinali inclusi ma non solo:

- Sulfasalazina, utilizzata per trattare infiammazioni/infezioni
- Rosuvastatina, utilizzata per ridurre il colesterolo.

Informi il medico prima di assumere questi medicinali con GIOTRIF.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando al seno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Devi evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Se è in età fertile, ricorra ad un adeguato metodo di controllo delle nascite durante la terapia e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di questo medicinale. Questo perché c'è il rischio di arrecare danni al feto.

Se si verificasse una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, devi informare immediatamente il medico. Il medico deciderà con lei se il trattamento deve essere continuato o no.

Se stai pianificando una gravidanza dopo aver assunto l'ultima dose di questo medicinale, chiedi consiglio al medico dal momento che il tuo organismo può non aver eliminato completamente questo medicinale.

Allattamento

Non allatti al seno durante l'assunzione di questo medicinale perché non si può escludere un rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta sintomi correlati al trattamento quali alterazione della vista (ad esempio rossore e/o irritazione oculare, secchezza oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce) o della capacità a concentrarsi e reagire, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a che l'effetto indesiderato non sia scomparso (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

GIOTRIF contiene lattosio

Questo medicinale contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere GIOTRIF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio

La dose raccomandata è di 40 mg ogni giorno.

Il medico può aggiustare (aumentare o diminuire) la dose in funzione della tollerabilità a questo medicinale.

Quando prendere GIOTRIF

- È importante prendere questo medicinale senza cibo
- Prenda questo medicinale almeno 1 ora prima del pasto, o
- Se ha già mangiato, attenda almeno 3 ore prima di assumere questo medicinale.
- Prenda questo medicinale una volta al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Questo consente di ricordarsi più facilmente di prendere questo medicinale.
- Non rompa, mastichi o schiacci la compressa.
- Inghiotta la compressa intera con un bicchiere di acqua non gassata.

GIOTRIF deve essere assunto per bocca. Se ha difficoltà ad inghiottire la compressa, la disciolga in un bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere utilizzati altri liquidi. Immerga la compressa nell'acqua senza frantumarla e mescoli di tanto in tanto fino a 15 minuti fino a che la compressa non si sia rotta in particelle molto piccole. Beva subito il liquido. Quindi riempi nuovamente il bicchiere con l'acqua e la beva per essere certo di aver assunto tutto il medicinale.

Se non è in grado di inghiottire ed è collegato ad un sondino gastrico il medico può suggerire che il medicinale le sia somministrato attraverso il sondino.

Se prende più GIOTRIF di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. Possono aumentare gli effetti indesiderati e il medico può interrompere il suo trattamento e fornirle una cura di supporto.

Se dimentica di prendere GIOTRIF

- Se la dose successiva è prevista dopo più di 8 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se la dose successiva è prevista entro 8 ore, salti la dose dimenticata e prenda quella successiva al solito orario. Quindi prosegua ad assumere le compresse agli orari regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia (due compresse invece di una alla stessa ora) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con GIOTRIF

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima consultato il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno, per tutto il tempo prescritto dal medico. Se non assume questo medicinale secondo le prescrizioni del medico il tumore può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti il medico non appena possibile se soffre di uno qualsiasi dei gravi effetti indesiderati sotto elencati. In alcuni casi il medico può ritenere necessario interrompere il trattamento e ridurre la sua dose o sospendere il trattamento:

- **Diarrea** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)
Diarrea che duri più di 2 giorni o diarrea più grave può determinare perdita di liquidi (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10), basso potassio nel sangue (comune) e peggioramento della funzione renale (comune). La diarrea può essere trattata. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi. Contatti immediatamente il medico ed inizi un appropriato trattamento antidiarroico il prima possibile. Prima di iniziare il trattamento con GIOTRIF deve avere a disposizione un medicinale antidiarroico.
- **Eruzione cutanea** (molto comune)
È importante trattare rapidamente l'eruzione cutanea. Informi il medico se compare un'eruzione cutanea. Se il trattamento dell'eruzione cutanea non è efficace e diventa più grave (ad esempio compaiono screpolatura o vesciche sulla pelle) deve informare il medico immediatamente, poiché il medico può decidere di sospendere il suo trattamento con GIOTRIF. L'eruzione cutanea può verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Si raccomanda la protezione dal sole con abbigliamento e schermo solare.
- **Infiammazione dei polmoni** (non comune, può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "malattia polmonare interstiziale".
Informi immediatamente il medico se sviluppa un nuovo o improvviso peggioramento del respiro corto, anche con tosse o febbre.

- **Irritazione oculare o infiammazione**

Può verificarsi irritazione oculare o infiammazione (la congiuntivite/cheratocongiuntivite si verifica comunemente e la cheratite non comunemente). Informi il medico se sviluppa improvvisi sintomi oculari come dolore o rossore o secchezza o un peggioramento.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi sopra descritti, contatti il medico non appena possibile.

Sono stati riportati anche i seguenti altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Ulcere alla bocca e infiammazione
- Infezione alle unghie
- Diminuzione dell'appetito
- Sanguinamento dal naso
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di prurito
- Cute secca

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore, rossore, gonfiore o screpolatura della pelle delle mani e dei piedi
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi) negli esami del sangue
- Infiammazione della parete interna della vescica con sensazione di bruciore durante la minzione e necessità urgente e frequente di urinare (cistite)
- Sensazione del gusto alterata (disgeusia)
- Dolore allo stomaco, indigestione, bruciore localizzato dietro lo sterno (pirosi)
- Infiammazione delle labbra
- Diminuzione del peso corporeo
- Rinite
- Spasmi muscolari
- Febbre
- Problemi alle unghie

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione del pancreas (pancreatite)
- Comparsa di una lacerazione della parete gastrica o intestinale (perforazione gastrointestinale)

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- Formazione severa di vesciche o screpolature sulla pelle (indicative di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare GIOTRIF

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, il sacchetto e il blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene GIOTRIF

- Il principio attivo è afatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di afatinib (come dimaleato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), silice colloidale anidra (E551), crospovidone tipo A, magnesio stearato (E470b), ipromellosa (E464), macrogol 400, titanio diossido (E171), talco (E553b), polisorbato 80 (E433).

Descrizione dell'aspetto di GIOTRIF e contenuto della confezione

GIOTRIF 20 mg compresse rivestite con film sono da bianche a giallognole e di forma rotonda. Esse sono impresse su un lato con il codice "T20" e con il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni contenenti 1, 2 o 4 blister divisibili per dose unitaria. Ogni blister contiene 7 x 1 compresse rivestite con film ed è confezionato in un sacchetto di alluminio con una bustina essiccante che non deve essere ingerita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
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

Portugal

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

România

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

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 Ellas 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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film afatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF
3. Come prendere GIOTRIF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GIOTRIF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve

GIOTRIF è un medicinale che contiene il principio attivo afatinib. Agisce bloccando l'attività di un gruppo di proteine chiamate la famiglia ErbB (incluso EGFR [recettore del fattore di crescita dell'epidermide o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Queste proteine sono coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali, e possono essere alterate dalla presenza di modifiche (mutazioni) all'interno dei geni che le producono. Bloccando l'attività di queste proteine questo medicinale può inibire la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.

Questo medicinale è utilizzato da solo per trattare i pazienti adulti con uno specifico tipo di carcinoma del polmone (carcinoma polmonare non a piccole cellule):

- che è identificato da un'alterazione (mutazione) del gene per l'EGFR. GIOTRIF può esserle prescritto come primo trattamento o quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.
- di tipo squamoso quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF

Non prenda GIOTRIF

- se è allergico ad afatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o, al farmacista prima di prendere GIOTRIF:

- se è una donna, ha un peso corporeo basso, inferiore a 50 kg o ha problemi renali. Se una qualsiasi di queste caratteristiche si verifica, il medico può controllarla più strettamente poiché gli effetti indesiderati possono essere più pronunciati.
- se ha una storia di infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- se soffre di problemi epatici. Il medico può sottoporla ad alcuni esami epatici. Il trattamento con questo medicinale non è raccomandato se soffre di una grave malattia epatica.

- se ha una storia di problemi oculari, come grave secchezza oculare, infiammazione della membrana trasparente nella parte anteriore dell'occhio (cornea) od ulcere nella parte esterna dell'occhio o se utilizza lenti a contatto.
- se ha una storia di problemi cardiaci. Il medico può decidere di controllarla più strettamente.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se sviluppa diarrea. Il trattamento ai primi segni della diarrea è importante.
- se sviluppa eruzione cutanea. Il trattamento precoce dell'irritazione cutanea è importante.
- se sviluppa nuovo o improvviso peggioramento di fiato corto anche con tosse o febbre. Può trattarsi di sintomi di un'infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale) che può essere pericolosa per la vita.
- se ha forte dolore allo stomaco o all'intestino, febbre, brividi, nausea, vomito oppure rigidità o gonfiore addominale, poiché questi possono essere i sintomi di una lacerazione della parete gastrica o intestinale ('perforazione gastrointestinale'). Inoltre, informi il medico se in passato ha sofferto di ulcere gastrointestinali o malattia diverticolare oppure se riceve contemporaneamente trattamenti con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per ridurre il dolore e il gonfiore) o steroidi (utilizzati per infiammazioni e allergie), poiché in questi casi può essere più a rischio.
- se sviluppa rossore e dolore oculare acuto o in peggioramento, aumento della lacrimazione, visione offuscata e/o sensibilità alla luce. Può aver bisogno di un trattamento urgente.

Veda anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

GIOTRIF non è stato studiato in bambini o adolescenti. Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e GIOTRIF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i prodotti da banco.

In particolare, se assunti prima di GIOTRIF, i seguenti medicinali possono aumentare i livelli di GIOTRIF nel sangue e di conseguenza il rischio legato agli effetti indesiderati. Tra questi e l'assunzione di GIOTRIF deve trascorrere un intervallo di tempo lungo il più possibile. Ciò significa preferibilmente 6 ore (per i medicinali assunti due volte al giorno) o 12 ore (per i medicinali assunti una volta al giorno) lontano da GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazolo (fatta eccezione per lo shampoo), itraconazolo, eritromicina, nelfinavir, saquinavir-utilizzati per trattare diversi tipi di infezioni.
- Verapamil, chinidina, amiodarone-utilizzati per trattare le condizioni cardiache.
- Ciclosporina A, tacrolimus-medicinali che alterano il sistema immunitario.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital-utilizzati per trattare l'epilessia.
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe per trattare la depressione.
- Rifampicina, un antibiotico utilizzato per trattare la tubercolosi.

Chieda al medico se ha dei dubbi su quando assumere questi medicinali.

GIOTRIF può aumentare i livelli nel sangue di altri medicinali inclusi ma non solo:

- Sulfasalazina, utilizzata per trattare infiammazioni/infezioni
- Rosuvastatina, utilizzata per ridurre il colesterolo.

Informi il medico prima di assumere questi medicinali con GIOTRIF.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando al seno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Devi evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Se sei in età fertile, ricorra ad un adeguato metodo di controllo delle nascite durante la terapia e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di questo medicinale. Questo perché c'è il rischio di arrecare danni al feto.

Se si verificasse una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, devi informare immediatamente il medico. Il medico deciderà con lei se il trattamento deve essere continuato o no.

Se stai pianificando una gravidanza dopo aver assunto l'ultima dose di questo medicinale, chiedi consiglio al medico dal momento che il tuo organismo può non aver eliminato completamente questo medicinale.

Allattamento

Non allatti al seno durante l'assunzione di questo medicinale perché non si può escludere un rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta sintomi correlati al trattamento quali alterazione della vista (ad esempio rossore e/o irritazione oculare, secchezza oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce) o della capacità a concentrarsi e reagire, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a che l'effetto indesiderato non sia scomparso (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

GIOTRIF contiene lattosio

Questo medicinale contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere GIOTRIF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio

La dose raccomandata è di 40 mg ogni giorno.

Il medico può aggiustare (aumentare o diminuire) la dose in funzione della tollerabilità a questo medicinale.

Quando prendere GIOTRIF

- È importante prendere questo medicinale senza cibo
- Prenda questo medicinale almeno 1 ora prima del pasto, o
- Se ha già mangiato, attenda almeno 3 ore prima di assumere questo medicinale.
- Prenda questo medicinale una volta al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Questo consente di ricordarsi più facilmente di prendere questo medicinale.
- Non rompa, mastichi o schiacci la compressa.
- Inghiotta la compressa intera con un bicchiere di acqua non gassata.

GIOTRIF deve essere assunto per bocca. Se ha difficoltà ad inghiottire la compressa, la disciolga in un bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere utilizzati altri liquidi. Immerga la compressa nell'acqua senza frantumarla e mescoli di tanto in tanto fino a 15 minuti fino a che la compressa non si sia rotta in particelle molto piccole. Beva subito il liquido. Quindi riempi nuovamente il bicchiere con l'acqua e la beva per essere certo di aver assunto tutto il medicinale.

Se non è in grado di inghiottire ed è collegato ad un sondino gastrico il medico può suggerire che il medicinale le sia somministrato attraverso il sondino.

Se prende più GIOTRIF di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. Possono aumentare gli effetti indesiderati e il medico può interrompere il suo trattamento e fornirle una cura di supporto.

Se dimentica di prendere GIOTRIF

- Se la dose successiva è prevista dopo più di 8 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se la dose successiva è prevista entro 8 ore, salti la dose dimenticata e prenda quella successiva al solito orario. Quindi prosegua ad assumere le compresse agli orari regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia (due compresse invece di una alla stessa ora) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con GIOTRIF

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima consultato il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno, per tutto il tempo prescritto dal medico. Se non assume questo medicinale secondo le prescrizioni del medico il tumore può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti il medico non appena possibile se soffre di uno qualsiasi dei gravi effetti indesiderati sotto elencati. In alcuni casi il medico può ritenere necessario interrompere il trattamento e ridurre la sua dose o sospendere il trattamento:

- **Diarrea** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)
Diarrea che duri più di 2 giorni o diarrea più grave può determinare perdita di liquidi (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10), basso potassio nel sangue (comune) e peggioramento della funzione renale (comune). La diarrea può essere trattata. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi. Contatti immediatamente il medico ed inizi un appropriato trattamento antidiarroico il prima possibile. Prima di iniziare il trattamento con GIOTRIF deve avere a disposizione un medicinale antidiarroico.
- **Eruzione cutanea** (molto comune)
È importante trattare rapidamente l'eruzione cutanea. Informi il medico se compare un'eruzione cutanea. Se il trattamento dell'eruzione cutanea non è efficace e diventa più grave (ad esempio compaiono screpolatura o vesciche sulla pelle) deve informare il medico immediatamente, poiché il medico può decidere di sospendere il suo trattamento con GIOTRIF. L'eruzione cutanea può verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Si raccomanda la protezione dal sole con abbigliamento e schermo solare.
- **Infiammazione dei polmoni** (non comune, può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "malattia polmonare interstiziale".
Informi immediatamente il medico se sviluppa un nuovo o improvviso peggioramento del respiro corto, anche con tosse o febbre.

- **Irritazione oculare o infiammazione**

Può verificarsi irritazione oculare o infiammazione (la congiuntivite/cheratocongiuntivite si verifica comunemente e la cheratite non comunemente). Informi il medico se sviluppa improvvisi sintomi oculari come dolore o rossore o secchezza o un peggioramento.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi sopra descritti, contatti il medico non appena possibile.

Sono stati riportati anche i seguenti altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Ulcere alla bocca e infiammazione
- Infezione alle unghie
- Diminuzione dell'appetito
- Sanguinamento dal naso
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di prurito
- Cute secca

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore, rossore, gonfiore o screpolatura della pelle delle mani e dei piedi
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi) negli esami del sangue
- Infiammazione della parete interna della vescica con sensazione di bruciore durante la minzione e necessità urgente e frequente di urinare (cistite)
- Sensazione del gusto alterata (disgeusia)
- Dolore allo stomaco, indigestione, bruciore localizzato dietro lo sterno (pirosi)
- Infiammazione delle labbra
- Diminuzione del peso corporeo
- Rinite
- Spasmi muscolari
- Febbre
- Problemi alle unghie

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione del pancreas (pancreatite)
- Comparsa di una lacerazione della parete gastrica o intestinale (perforazione gastrointestinale)

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- Formazione severa di vesciche o screpolature sulla pelle (indicative di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare GIOTRIF

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, il sacchetto e il blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene GIOTRIF

- Il principio attivo è afatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di afatinib (come dimaleato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), silice colloidale anidra (E551), crospovidone tipo A, magnesio stearato (E470b), ipromellosa (E464), macrogol 400, titanio diossido (E171), talco (E553b), polisorbato 80 (E433), indigotina lacca di alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di GIOTRIF e contenuto della confezione

GIOTRIF 30 mg compresse rivestite con film sono blu scuro e di forma rotonda. Esse sono impresse su un lato con il codice "T30" e con il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni contenenti 1, 2 o 4 blister divisibili per dose unitaria. Ogni blister contiene 7 x 1 compresse rivestite con film ed è confezionato in un sacchetto di alluminio con una bustina essiccante che non deve essere ingerita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
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

Portugal

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

România

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

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 Ellas 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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film afatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF
3. Come prendere GIOTRIF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GIOTRIF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve

GIOTRIF è un medicinale che contiene il principio attivo afatinib. Agisce bloccando l'attività di un gruppo di proteine chiamate la famiglia ErbB (incluso EGFR [recettore del fattore di crescita dell'epidermide o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Queste proteine sono coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali, e possono essere alterate dalla presenza di modifiche (mutazioni) all'interno dei geni che le producono. Bloccando l'attività di queste proteine questo medicinale può inibire la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.

Questo medicinale è utilizzato da solo per trattare i pazienti adulti con uno specifico tipo di carcinoma del polmone (carcinoma polmonare non a piccole cellule):

- che è identificato da un'alterazione (mutazione) del gene per l'EGFR. GIOTRIF può esserle prescritto come primo trattamento o quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.
- di tipo squamoso quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF

Non prenda GIOTRIF

- se è allergico ad afatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o, al farmacista prima di prendere GIOTRIF:

- se è una donna, ha un peso corporeo basso, inferiore a 50 kg o ha problemi renali. Se una qualsiasi di queste caratteristiche si verifica, il medico può controllarla più strettamente poiché gli effetti indesiderati possono essere più pronunciati.
- se ha una storia di infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- se soffre di problemi epatici. Il medico può sottoporla ad alcuni esami epatici. Il trattamento con questo medicinale non è raccomandato se soffre di una grave malattia epatica.

- se ha una storia di problemi oculari, come grave secchezza oculare, infiammazione della membrana trasparente nella parte anteriore dell'occhio (cornea) od ulcere nella parte esterna dell'occhio o se utilizza lenti a contatto.
- se ha una storia di problemi cardiaci. Il medico può decidere di controllarla più strettamente.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se sviluppa diarrea. Il trattamento ai primi segni della diarrea è importante.
- se sviluppa eruzione cutanea. Il trattamento precoce dell'irritazione cutanea è importante.
- se sviluppa nuovo o improvviso peggioramento di fiato corto anche con tosse o febbre. Può trattarsi di sintomi di un'infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale) che può essere pericolosa per la vita.
- se ha forte dolore allo stomaco o all'intestino, febbre, brividi, nausea, vomito oppure rigidità o gonfiore addominale, poiché questi possono essere i sintomi di una lacerazione della parete gastrica o intestinale ('perforazione gastrointestinale'). Inoltre, informi il medico se in passato ha sofferto di ulcere gastrointestinali o malattia diverticolare oppure se riceve contemporaneamente trattamenti con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per ridurre il dolore e il gonfiore) o steroidi (utilizzati per infiammazioni e allergie), poiché in questi casi può essere più a rischio.
- se sviluppa rossore e dolore oculare acuto o in peggioramento, aumento della lacrimazione, visione offuscata e/o sensibilità alla luce. Può aver bisogno di un trattamento urgente.

Veda anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

GIOTRIF non è stato studiato in bambini o adolescenti. Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e GIOTRIF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i prodotti da banco.

In particolare, se assunti prima di GIOTRIF, i seguenti medicinali possono aumentare i livelli di GIOTRIF nel sangue e di conseguenza il rischio legato agli effetti indesiderati. Tra questi e l'assunzione di GIOTRIF deve trascorrere un intervallo di tempo lungo il più possibile. Ciò significa preferibilmente 6 ore (per i medicinali assunti due volte al giorno) o 12 ore (per i medicinali assunti una volta al giorno) lontano da GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazolo (fatta eccezione per lo shampoo), itraconazolo, eritromicina, nelfinavir, saquinavir-utilizzati per trattare diversi tipi di infezioni.
- Verapamil, chinidina, amiodarone-utilizzati per trattare le condizioni cardiache.
- Ciclosporina A, tacrolimus-medicinali che alterano il sistema immunitario.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital-utilizzati per trattare l'epilessia.
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe per trattare la depressione.
- Rifampicina, un antibiotico utilizzato per trattare la tubercolosi.

Chieda al medico se ha dei dubbi su quando assumere questi medicinali.

GIOTRIF può aumentare i livelli nel sangue di altri medicinali inclusi ma non solo:

- Sulfasalazina, utilizzata per trattare infiammazioni/infezioni
- Rosuvastatina, utilizzata per ridurre il colesterolo.

Informi il medico prima di assumere questi medicinali con GIOTRIF.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando al seno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Deve evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Se è in età fertile, ricorra ad un adeguato metodo di controllo delle nascite durante la terapia e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di questo medicinale. Questo perché c'è il rischio di arrecare danni al feto.

Se si verificasse una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, deve informare immediatamente il medico. Il medico deciderà con lei se il trattamento deve essere continuato o no.

Se sta pianificando una gravidanza dopo aver assunto l'ultima dose di questo medicinale, chieda consiglio al medico dal momento che il suo organismo può non aver eliminato completamente questo medicinale.

Allattamento

Non allatti al seno durante l'assunzione di questo medicinale perché non si può escludere un rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta sintomi correlati al trattamento quali alterazione della vista (ad esempio rossore e/o irritazione oculare, secchezza oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce) o della capacità a concentrarsi e reagire, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a che l'effetto indesiderato non sia scomparso (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

GIOTRIF contiene lattosio

Questo medicinale contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere GIOTRIF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio

La dose raccomandata è di 40 mg ogni giorno.

Il medico può aggiustare (aumentare o diminuire) la dose in funzione della tollerabilità a questo medicinale.

Quando prendere GIOTRIF

- È importante prendere questo medicinale senza cibo
- Prenda questo medicinale almeno 1 ora prima del pasto, o
- Se ha già mangiato, attenda almeno 3 ore prima di assumere questo medicinale.
- Prenda questo medicinale una volta al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Questo consente di ricordarsi più facilmente di prendere questo medicinale.
- Non rompa, mastichi o schiacci la compressa.
- Ingoi la compressa intera con un bicchiere di acqua non gassata.

GIOTRIF deve essere assunto per bocca. Se ha difficoltà ad inghiottire la compressa, la disciolga in un bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere utilizzati altri liquidi. Immerga la compressa nell'acqua senza frantumarla e mescoli di tanto in tanto fino a 15 minuti fino a che la compressa non si sia rotta in particelle molto piccole. Beva subito il liquido. Quindi riempi nuovamente il bicchiere con l'acqua e la beva per essere certo di aver assunto tutto il medicinale.

Se non è in grado di inghiottire ed è collegato ad un sondino gastrico il medico può suggerire che il medicinale le sia somministrato attraverso il sondino.

Se prende più GIOTRIF di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. Possono aumentare gli effetti indesiderati e il medico può interrompere il suo trattamento e fornirle una cura di supporto.

Se dimentica di prendere GIOTRIF

- Se la dose successiva è prevista dopo più di 8 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se la dose successiva è prevista entro 8 ore, salti la dose dimenticata e prenda quella successiva al solito orario. Quindi prosegua ad assumere le compresse agli orari regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia (due compresse invece di una alla stessa ora) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con GIOTRIF

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima consultato il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno, per tutto il tempo prescritto dal medico. Se non assume questo medicinale secondo le prescrizioni del medico il tumore può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti il medico non appena possibile se soffre di uno qualsiasi dei gravi effetti indesiderati sotto elencati. In alcuni casi il medico può ritenere necessario interrompere il trattamento e ridurre la sua dose o sospendere il trattamento:

- **Diarrea** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)
Diarrea che duri più di 2 giorni o diarrea più grave può determinare perdita di liquidi (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10), basso potassio nel sangue (comune) e peggioramento della funzione renale (comune). La diarrea può essere trattata. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi. Contatti immediatamente il medico ed inizi un appropriato trattamento antidiarroico il prima possibile. Prima di iniziare il trattamento con GIOTRIF deve avere a disposizione un medicinale antidiarroico.
- **Eruzione cutanea** (molto comune)
È importante trattare rapidamente l'eruzione cutanea. Informi il medico se compare un'eruzione cutanea. Se il trattamento dell'eruzione cutanea non è efficace e diventa più grave (ad esempio compaiono screpolatura o vesciche sulla pelle) deve informare il medico immediatamente, poiché il medico può decidere di sospendere il suo trattamento con GIOTRIF. L'eruzione cutanea può verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Si raccomanda la protezione dal sole con abbigliamento e schermo solare.
- **Infiammazione dei polmoni** (non comune, può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "malattia polmonare interstiziale".
Informi immediatamente il medico se sviluppa un nuovo o improvviso peggioramento del respiro corto, anche con tosse o febbre.

- **Irritazione oculare o infiammazione**

Può verificarsi irritazione oculare o infiammazione (la congiuntivite/cheratocongiuntivite si verifica comunemente e la cheratite non comunemente). Informi il medico se sviluppa improvvisi sintomi oculari come dolore o rossore o secchezza o un peggioramento.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi sopra descritti, contatti il medico non appena possibile.

Sono stati riportati anche i seguenti altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Ulcere alla bocca e infiammazione
- Infezione alle unghie
- Diminuzione dell'appetito
- Sanguinamento dal naso
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di prurito
- Cute secca

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore, rossore, gonfiore o screpolatura della pelle delle mani e dei piedi
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi) negli esami del sangue
- Infiammazione della parete interna della vescica con sensazione di bruciore durante la minzione e necessità urgente e frequente di urinare (cistite)
- Sensazione del gusto alterata (disgeusia)
- Dolore allo stomaco, indigestione, bruciore localizzato dietro lo sterno (pirosi)
- Infiammazione delle labbra
- Diminuzione del peso corporeo
- Rinite
- Spasmi muscolari
- Febbre
- Problemi alle unghie

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione del pancreas (pancreatite)
- Comparsa di una lacerazione della parete gastrica o intestinale (perforazione gastrointestinale)

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- Formazione severa di vesciche o screpolature sulla pelle (indicative di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare GIOTRIF

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, il sacchetto e il blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene GIOTRIF

- Il principio attivo è afatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di afatinib (come dimaleato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), silice colloidale anidra (E551), crospovidone tipo A, magnesio stearato (E470b), ipromellosa (E464), macrogol 400, titanio diossido (E171), talco (E553b), polisorbato 80 (E433), indigotina lacca di alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di GIOTRIF e contenuto della confezione

GIOTRIF 40 mg compresse rivestite con film sono blu chiaro e di forma rotonda. Esse sono impresse su un lato con il codice "T40" e con il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni contenenti 1, 2 o 4 blister divisibili per dose unitaria. Ogni blister contiene 7 x 1 compresse rivestite con film ed è confezionato in un sacchetto di alluminio con una bustina essiccante che non deve essere ingerita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
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

Portugal

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

România

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

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 Ellas 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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film afatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF
3. Come prendere GIOTRIF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GIOTRIF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è GIOTRIF e a cosa serve

GIOTRIF è un medicinale che contiene il principio attivo afatinib. Agisce bloccando l'attività di un gruppo di proteine chiamate la famiglia ErbB (incluso EGFR [recettore del fattore di crescita dell'epidermide o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Queste proteine sono coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali, e possono essere alterate dalla presenza di modifiche (mutazioni) all'interno dei geni che le producono. Bloccando l'attività di queste proteine questo medicinale può inibire la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.

Questo medicinale è utilizzato da solo per trattare i pazienti adulti con uno specifico tipo di carcinoma del polmone (carcinoma polmonare non a piccole cellule):

- che è identificato da un'alterazione (mutazione) del gene per l'EGFR. GIOTRIF può esserle prescritto come primo trattamento o quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.
- di tipo squamoso quando il precedente trattamento chemioterapico si è rivelato insufficiente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere GIOTRIF

Non prenda GIOTRIF

- se è allergico ad afatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o, al farmacista prima di prendere GIOTRIF:

- se è una donna, ha un peso corporeo basso, inferiore a 50 kg o ha problemi renali. Se una qualsiasi di queste caratteristiche si verifica, il medico può controllarla più strettamente poiché gli effetti indesiderati possono essere più pronunciati.
- se ha una storia di infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- se soffre di problemi epatici. Il medico può sottoporla ad alcuni esami epatici. Il trattamento con questo medicinale non è raccomandato se soffre di una grave malattia epatica.

- se ha una storia di problemi oculari, come grave secchezza oculare, infiammazione della membrana trasparente nella parte anteriore dell'occhio (cornea) od ulcere nella parte esterna dell'occhio o se utilizza lenti a contatto.
- se ha una storia di problemi cardiaci. Il medico può decidere di controllarla più strettamente.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se sviluppa diarrea. Il trattamento ai primi segni della diarrea è importante.
- se sviluppa eruzione cutanea. Il trattamento precoce dell'irritazione cutanea è importante.
- se sviluppa nuovo o improvviso peggioramento di fiato corto anche con tosse o febbre. Può trattarsi di sintomi di un'infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale) che può essere pericolosa per la vita.
- se ha forte dolore allo stomaco o all'intestino, febbre, brividi, nausea, vomito oppure rigidità o gonfiore addominale, poiché questi possono essere i sintomi di una lacerazione della parete gastrica o intestinale ('perforazione gastrointestinale'). Inoltre, informi il medico se in passato ha sofferto di ulcere gastrointestinali o malattia diverticolare oppure se riceve contemporaneamente trattamenti con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per ridurre il dolore e il gonfiore) o steroidi (utilizzati per infiammazioni e allergie), poiché in questi casi può essere più a rischio.
- se sviluppa rossore e dolore oculare acuto o in peggioramento, aumento della lacrimazione, visione offuscata e/o sensibilità alla luce. Può aver bisogno di un trattamento urgente.

Veda anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

GIOTRIF non è stato studiato in bambini o adolescenti. Non somministrare questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e GIOTRIF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i prodotti da banco.

In particolare, se assunti prima di GIOTRIF, i seguenti medicinali possono aumentare i livelli di GIOTRIF nel sangue e di conseguenza il rischio legato agli effetti indesiderati. Tra questi e l'assunzione di GIOTRIF deve trascorrere un intervallo di tempo lungo il più possibile. Ciò significa preferibilmente 6 ore (per i medicinali assunti due volte al giorno) o 12 ore (per i medicinali assunti una volta al giorno) lontano da GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazolo (fatta eccezione per lo shampoo), itraconazolo, eritromicina, nelfinavir, saquinavir-utilizzati per trattare diversi tipi di infezioni.
- Verapamil, chinidina, amiodarone-utilizzati per trattare le condizioni cardiache.
- Ciclosporina A, tacrolimus-medicinali che alterano il sistema immunitario.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital-utilizzati per trattare l'epilessia.
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe per trattare la depressione.
- Rifampicina, un antibiotico utilizzato per trattare la tubercolosi.

Chieda al medico se ha dei dubbi su quando assumere questi medicinali.

GIOTRIF può aumentare i livelli nel sangue di altri medicinali inclusi ma non solo:

- Sulfasalazina, utilizzata per trattare infiammazioni/infezioni
- Rosuvastatina, utilizzata per ridurre il colesterolo.

Informi il medico prima di assumere questi medicinali con GIOTRIF.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando al seno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Deve evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Se è in età fertile, ricorra ad un adeguato metodo di controllo delle nascite durante la terapia e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di questo medicinale. Questo perché c'è il rischio di arrecare danni al feto.

Se si verificasse una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, deve informare immediatamente il medico. Il medico deciderà con lei se il trattamento deve essere continuato o no.

Se sta pianificando una gravidanza dopo aver assunto l'ultima dose di questo medicinale, chieda consiglio al medico dal momento che il suo organismo può non aver eliminato completamente questo medicinale.

Allattamento

Non allatti al seno durante l'assunzione di questo medicinale perché non si può escludere un rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta sintomi correlati al trattamento quali alterazione della vista (ad esempio rossore e/o irritazione oculare, secchezza oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce) o della capacità a concentrarsi e reagire, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a che l'effetto indesiderato non sia scomparso (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

GIOTRIF contiene lattosio

Questo medicinale contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere GIOTRIF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio

La dose raccomandata è di 40 mg ogni giorno.

Il medico può aggiustare (aumentare o diminuire) la dose in funzione della tollerabilità a questo medicinale.

Quando prendere GIOTRIF

- È importante prendere questo medicinale senza cibo
- Prenda questo medicinale almeno 1 ora prima del pasto, o
- Se ha già mangiato, attenda almeno 3 ore prima di assumere questo medicinale.
- Prenda questo medicinale una volta al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Questo consente di ricordarsi più facilmente di prendere questo medicinale.
- Non rompa, mastichi o schiacci la compressa.
- Ingoi la compressa intera con un bicchiere di acqua non gassata.

GIOTRIF deve essere assunto per bocca. Se ha difficoltà ad inghiottire la compressa, la disciolga in un bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere utilizzati altri liquidi. Immerga la compressa nell'acqua senza frantumarla e mescoli di tanto in tanto fino a 15 minuti fino a che la compressa non si sia rotta in particelle molto piccole. Beva subito il liquido. Quindi riempi nuovamente il bicchiere con l'acqua e la beva per essere certo di aver assunto tutto il medicinale.

Se non è in grado di inghiottire ed è collegato ad un sondino gastrico il medico può suggerire che il medicinale le sia somministrato attraverso il sondino.

Se prende più GIOTRIF di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. Possono aumentare gli effetti indesiderati e il medico può interrompere il suo trattamento e fornirle una cura di supporto.

Se dimentica di prendere GIOTRIF

- Se la dose successiva è prevista dopo più di 8 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se la dose successiva è prevista entro 8 ore, salti la dose dimenticata e prenda quella successiva al solito orario. Quindi prosegua ad assumere le compresse agli orari regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia (due compresse invece di una alla stessa ora) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con GIOTRIF

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima consultato il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno, per tutto il tempo prescritto dal medico. Se non assume questo medicinale secondo le prescrizioni del medico il tumore può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti il medico non appena possibile se soffre di uno qualsiasi dei gravi effetti indesiderati sotto elencati. In alcuni casi il medico può ritenere necessario interrompere il trattamento e ridurre la sua dose o sospendere il trattamento:

- **Diarrea** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)
Diarrea che duri più di 2 giorni o diarrea più grave può determinare perdita di liquidi (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10), basso potassio nel sangue (comune) e peggioramento della funzione renale (comune). La diarrea può essere trattata. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi. Contatti immediatamente il medico ed inizi un appropriato trattamento antidiarroico il prima possibile. Prima di iniziare il trattamento con GIOTRIF deve avere a disposizione un medicinale antidiarroico.
- **Eruzione cutanea** (molto comune)
È importante trattare rapidamente l'eruzione cutanea. Informi il medico se compare un'eruzione cutanea. Se il trattamento dell'eruzione cutanea non è efficace e diventa più grave (ad esempio compaiono screpolatura o vesciche sulla pelle) deve informare il medico immediatamente, poiché il medico può decidere di sospendere il suo trattamento con GIOTRIF. L'eruzione cutanea può verificarsi o peggiorare in aree esposte al sole. Si raccomanda la protezione dal sole con abbigliamento e schermo solare.
- **Infiammazione dei polmoni** (non comune, può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "malattia polmonare interstiziale".
Informi immediatamente il medico se sviluppa un nuovo o improvviso peggioramento del respiro corto, anche con tosse o febbre.

- **Irritazione oculare o infiammazione**

Può verificarsi irritazione oculare o infiammazione (la congiuntivite/cheratocongiuntivite si verifica comunemente e la cheratite non comunemente). Informi il medico se sviluppa improvvisi sintomi oculari come dolore o rossore o secchezza o un peggioramento.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi sopra descritti, contatti il medico non appena possibile.

Sono stati riportati anche i seguenti altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Ulcere alla bocca e infiammazione
- Infezione alle unghie
- Diminuzione dell'appetito
- Sanguinamento dal naso
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di prurito
- Cute secca

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore, rossore, gonfiore o screpolatura della pelle delle mani e dei piedi
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi) negli esami del sangue
- Infiammazione della parete interna della vescica con sensazione di bruciore durante la minzione e necessità urgente e frequente di urinare (cistite)
- Sensazione del gusto alterata (disgeusia)
- Dolore allo stomaco, indigestione, bruciore localizzato dietro lo sterno (pirosi)
- Infiammazione delle labbra
- Diminuzione del peso corporeo
- Rinite
- Spasmi muscolari
- Febbre
- Problemi alle unghie

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione del pancreas (pancreatite)
- Comparsa di una lacerazione della parete gastrica o intestinale (perforazione gastrointestinale)

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- Formazione severa di vesciche o screpolature sulla pelle (indicative di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare GIOTRIF

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, il sacchetto e il blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene GIOTRIF

- Il principio attivo è afatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di afatinib (come dimaleato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), silice colloidale anidra (E551), crospovidone tipo A, magnesio stearato (E470b), ipromellosa (E464), macrogol 400, titanio diossido (E171), talco (E553b), polisorbato 80 (E433), indigotina lacca di alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di GIOTRIF e contenuto della confezione

GIOTRIF 50 mg compresse rivestite con film sono blu scuro e di forma ovale. Esse sono impresse su un lato con il codice "T50" e con il logo di Boehringer Ingelheim sull'altro.

GIOTRIF compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni contenenti 1, 2 o 4 blister divisibili per dose unitaria. Ogni blister contiene 7 x 1 compresse rivestite con film ed è confezionato in un sacchetto di alluminio con una bustina essiccante che non deve essere ingerita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
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

Portugal

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

România

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

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 Ellas 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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.