

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita
GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita
GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita
GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola waħda miksija b'rita fiha 20 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Pillola waħda miksija b'rita fiha 118 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita

Pillola waħda miksija b'rita fiha 30 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Pillola waħda miksija b'rita fiha 176 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita

Pillola waħda miksija b'rita fiha 40 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Pillola waħda miksija b'rita fiha 235 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola waħda miksija b'rita fiha 50 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Pillola waħda miksija b'rita fiha 294 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tonda, bikonvessa u b'tarf illixxat, ta' lewn abjad sa safrani, imnaqqxa bil-kodiċi "T20" fuq naħa waħda u l-Logo tal-kumpanija ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tonda, bikonvessa u b'tarf illixxat, ta' lewn blu skur, imnaqqxa bil-kodiċi "T30" fuq naħa waħda u l-Logo tal-kumpanija ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tonda, bikonvessa u b'tarf illixxat, ta' lewn blu ċar, imnaqqxa bil-kodiċi "T40" fuq naħa waħda u l-Logo tal-kumpanija ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn blu skur, imnaqqxa bil-kodiċi "T50" fuq naħa waħda u l-Logo tal-kumpanija ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

GIOTRIF bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta'

- Pazjenti adulti li qatt ma' rċevew TKI tar-Riċettur tal-Fattur tat-Tkabbir Epidermali (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*) b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar, (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni(jiet) attivanti tal-EGFR;
- Pazjenti adulti b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b'istoloġija skwamuża li javvanza waqt jew wara kimoterapija bbażata fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'GIOTRIF għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

L-istat ta' mutazzjoni tal-EGFR għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda t-terapija b'GIOTRIF (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 40 mg darba kuljum.

Dan il-prodott mediċinali għandu jittiehed fuq stonku vojta. M'għandux jiġi kkunsmat ikel għal mill-inqas 3 sigħat qabel u mill-inqas siegħa wara li jittiehed dan il-prodott mediċinali (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

It-trattament b'GIOTRIF għandu jitkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew sa meta ma jiġix ittollerat aktar mill-pazjent (ara Tabella 1 hawn taht).

Zieda fid-doża

Zieda fid-doża sa massimu ta' 50 mg/jum tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jittolleraw doża tal-bidu ta' 40 mg/jum (i.e. nuqqas ta' dijarea, raxx tal-ġilda, stomatite u reazzjonijiet avversi oħrajn b'CTCAE ta' Grad > 1) fl-ewwel ċiklu ta' trattament (21 jum għal NSCLC pożittiv għal mutazzjoni tal-EGFR u 28 jum għal NSCL skwamuż). Id-doża m'għandhiex tiżdied fi kwalunkwe pazjenti bi tnaqqis preċedenti fid-doża. Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 50 mg.

Aġġustament fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi sintomatiċi (eż. dijarea severa/persistenti jew reazzjonijiet avversi relatati mal-ġilda) jistgħu jiġu mmaniġġjati b'suċċess permezz ta' interruzzjoni tat-trattament u tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament b'GIOTRIF kif deskritt fil-qosor fit-Tabella 1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1: Informazzjoni dwar aġġustament fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi tas-CTCAE ^a	Dożaġġ rakkomandat	
Grad 1 jew Grad 2	L-ebda interruzzjoni ^b	L-ebda aġġustament fid-doża
Grad 2 (imtawwal ^c jew intollerabbli) jew Grad ≥ 3	Interrompi sa Grad 0/1 ^b	Kompli bi tnaqqis fid-doża f'passi ta' 10 mg ^d

^a Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*)

^b F'każ ta' dijarea, prodotti mediċinali kontra d-dijarea (eż. loperamide) għandhom jittiehdu immedjatament u jitkomplew għal dijarea persistenti, sakemm l-ippurgar maħlul jieqaf.

^c > 48 siegħa ta' dijarea u/jew > 7 jiem ta' raxx

^d Jekk pazjent ma jkunx jista' jittollera 20 mg/jum, it-twaqqif permanenti ta' GIOTRIF għandu jiġi kkunsidrat

Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *Interstitial Lung Disease*) għandu jiġi kkunsidrat jekk pazjent jiżviluppa sintomi respiratorji akuti jew jekk is-sintomi respiratorji jaggravaw, f'liema każ it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm issir evalwazzjoni. Jekk jiġi ddijanjostikat ILD, GIOTRIF għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament adattat skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.4).

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Jekk wieħed jinsa jieħu doża, din għandha tittiehed fl-istess jum hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, jekk id-doża skedata li jmiss tkun fi żmien 8 sigħat, d-doża li tkun intesiet għandha tinqabeż.

L-użu ta' inibituri tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein)

Jekk ikollhom bżonn jittieħdu inibituri tal-P-gp, dawn għandhom jingħataw billi jintuza dożaġġ imqassam fuq perjodi ta' ħin, i.e. id-doża tal-inibitur tal-P-gp għandha tittiehed imbiegħda kemm jista' jkun fil-ħin mid-doża ta' GIOTRIF. Dan ifisser preferibbilment 6 sigħat (għal inibituri ta' P-gp iddożati darbtejn kuljum) jew 12-il siegħa (għal inibituri ta' P-gp iddożati darba kuljum) 'il bogħod mid-doża ta' GIOTRIF (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Esponiment għal afatinib instab li huwa miżjud f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2). Aġġustamenti fid-doża tal-bidu mhumiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) jew sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²). Immonitorja l-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) u aġġusta d-doża ta' GIOTRIF jekk din ma tkunx ittollerata. It-trattament b'GIOTRIF f'pazjenti b'eGFR < 15 mL/min/1.73 m² jew li jkunu fuq dijaliżi mhux rakkomandat.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Esponiment għal afatinib ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child Pugh A) jew moderat (Child Pugh B) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Aġġustamenti fid-doża tal-bidu mhumiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Dan il-prodott mediċinali ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C). It-trattament f'din il-popolazzjoni mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' GIOTRIF fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' NSCLC. It-trattament ta' tfal jew adolexxenti b'GIOTRIF ma kienx appoġġjat minn prova klinika li ttwettqet f'pazjenti pedjatriki b'kondizzjonijiet oħra (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati.

Għalhekk, it-trattament ta' tfal jew adolexxenti b'dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Jekk ma jkunx possibbli li jinbelgħu pilloli shaħ, dawn jistgħu jinhallu f'madwar 100 ml ta' ilma tax-xorb bla gass. M'għandu jintuza l-ebda likwidu ieħor. Il-pillola għandha tintefa' ġol-ilma mingħajr ma titfarrak, u titħawwad kultant għal massimu ta' 15-il minuta sakemm tinqasam fi frak żgħir ħafna. Id-dispersjoni għandha tiġi kkunsmata mmedjatament. It-tazza għandha titlaħlaħ b'madwar 100 ml ta' ilma, u dan l-ilma għandu jiġi kkunsmat ukoll. Id-dispersjoni tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal afatinib jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Evalwazzjoni tal-istat ta' mutazzjoni tal-EGFR

Meta jiġi evalwat l-istat ta' mutazzjoni tal-EGFR ta' pazjent, huwa importanti li tintgħażel metodoloġija vvalidata tajjeb u robusta biex jiġu evitati determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Dijarea

Dijarea, inkluża dijarea severa, ġiet irrappurtata waqt it-trattament b'GIOTRIF (ara sezzjoni 4.8). Id-dijarea tista' tirriżulta f'deidrizzjoni bi jew mingħajr indeboliment tal-kliwi, li f'każijiet rari wasslet għal riżultati fatali. Id-dijarea normalment sehhet fl-ewwel ġimagħtejn tat-trattament. Dijarea ta' grad 3 sehhet l-aktar ta' spiss fl-ewwel 6 ġimagħat ta' trattament.

L-immaniġġjar proattiv tad-dijarea, li jinkludi idrizzjoni adegwata flimkien ma' prodotti mediċinali kontra d-dijarea, speċjalment fl-ewwel 6 ġimagħat tat-trattament, huwa importanti u għandu jinbeda mal-ewwel sinjali ta' dijarea. Prodotti mediċinali kontra d-dijarea (eż. loperamide) għandhom jintużaw u jekk meħtieġ id-doża tagħhom għandha tiżdied sal-ogħla doża rakkomandata approvata. Prodotti mediċinali kontra d-dijarea għandhom ikunu disponibbli fil-pront għall-pazjenti sabiex it-trattament ikun jista' tinbeda mal-ewwel sinjali ta' dijarea u jitkompla sakemm l-ippurgar maħlul jieqaf għal 12-il siegħa. Pazjenti b'dijarea severa jistgħu jkunu jeħtieġu l-interruzzjoni u tnaqqis tad-doża jew it-twaqqif tat-terapija b'GIOTRIF (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jsiru deidrati jistgħu jkunu jeħtieġu l-għoti ta' elettroliti u fluwidi ġol-vini.

Avvenimenti avversi relatati mal-ġilda

Raxx/akne ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8). B'mod ġenerali, ir-raxx jidher bħala raxx ħafif jew moderat eritematuż u f'forma ta' akne, li jista' jsehh jew jiggrava f'żoni esposti għax-xemx. Għal pazjenti li huma esposti għax-xemx huwa rakkomandat ilbies protettiv, u l-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx. Intervent bikri (bħal emoljenti u antibijotiċi) għal reazzjonijiet dermatoloġiċi, jista' jiffacilita trattament kontinwu b'GIOTRIF. Pazjenti b'reazzjonijiet severi tal-ġilda wkoll jistgħu jkunu jeħtieġu interruzzjoni temporanja tat-terapija, tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2), intervent terapewtiku addizzjonali, u riferiment għand speċjalista b'kompetenza fl-immaniġġjar ta' dawn l-effetti dermatoloġiċi.

Ġew irrappurtati kundizzjonijiet tal-ġilda li jkunu bullużi, bl-infafet u bit-tqaxxir, li jinkludu każijiet rari li jissuġġerixxu s-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. It-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jiġi nterrott jew imwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa kundizzjonijiet severi bullużi, bl-infafet jew bil-qxur (ara sezzjoni 4.8).

Sess femminili, piż baxx tal-ġisem, u indeboliment tal-kliwi eżistenti minn qabel

Esponiment oghla għal afatinib ġie osservat f'pazjenti nisa, pazjenti b'piż baxx tal-ġisem u daww b'indeboliment tal-kliwi eżistenti minn qabel (ara sezzjoni 5.2). Dan jista' jwassal għal riskju oghla li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi b'mod partikulari dijarea, raxx/akne u stomatite. Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar mill-qrib f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju.

Mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILD, *Interstitial Lung Disease*)

Kien hemm rapporti ta' ILD jew reazzjonijiet avversi li jixbhu lil ILD (bħal infiltrazzjoni fil-pulmun, pnemonite, sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta, alveolite allergika), li jinkludu fatalitajiet, f'pazjenti li kienu qed jirċievu GIOTRIF għat-trattament ta' NSCLC. Reazzjonijiet avversi li jixbhu lil ILD ġew irrappurtati f'0.7% tal-pazjent ittrattati b'GIOTRIF fil-provi kliniċi kollha (inkluż 0.5% tal-pazjenti b'reazzjonijiet avversi li jixbhu lil ILD ta' Grad ≥ 3 tal-CTCAE). Pazjenti bi storja medika ta' ILD ma ġewx studjati.

Evalwazzjoni bir-reqqa tal-pazjenti kollha b'bidu akut u/jew aggravar mhux spjegabbli ta' sintomi pulmonari (qtuġħ ta' nifs, sogħla, deni) għandha titwettag biex tiġi eskluża ILD. Trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jiġi nterrott sakemm issir investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk tiġi ddijanostikata ILD, GIOTRIF għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandu jinbeda trattament adattat skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment sever tal-fwied

Insuffiċjenza tal-fwied, li tinkludi fatalitajiet, ġiet irrappurtata waqt it-trattament b'dan il-prodott mediċinali f'inqas minn 1% tal-pazjenti. F'dawn il-pazjenti, fatturi li jfixlu kienu jinkludu mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel u/jew komorbożitajiet assoċjati mal-progressjoni tat-tumur malinn li kien jeżisti minn qabel. Ittestjar perijodiku tal-funzjoni tal-fwied huwa rakkomandat f'pazjenti b'mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel. Fil-provi ewlenin żidiet ta' Grad 3 fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) u aspartate aminotransferase (AST) ġew osservati fi 2.4% (LUX-Lung 3) u f'1.6% (LUX-Lung 8) tal-pazjenti b'testijiet normali tal-fwied fil-linja bażi ttrattati b'40 mg/jum. F'LUX-Lung 3 iż-żidiet ta' ALT/AST ta' Grad 3 kienu ta' madwar 3.5 darbiet oġhla f'pazjenti b'testijiet tal-fwied fil-linja bażi mhux normali. Ma kien hemm l-ebda żidiet ta' ALT/AST ta' Grad 3 f'pazjenti b'testijiet tal-fwied fil-linja bażi mhux normali f'LUX-Lung 8 (ara sezzjoni 4.8). L-interruzzjoni tad-doża tista' ssir meħtieġa f'pazjenti li jkollhom aggravar tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti li jiżviluppaw indeboliment sever tal-fwied waqt li jkunu qed jieħdu GIOTRIF, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Perforazzjonijiet gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali, inklużi fatalitajiet, ġiet irrappurtata waqt it-trattament b'GIOTRIF f'0.2% tal-pazjenti fil-provi kliniċi kkontrollati fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali kollha. Fil-maġġoranza tal-każijiet, perforazzjoni gastrointestinali kienet assoċjata ma' fatturi ta' riskju magħrufa oħra, inklużi mediċini konkomitanti bħal kortikosteroidi, NSAIDs, jew sustanzi kontra l-añġjoġenisi, preżenza ta' storja medika ta' ulċerazzjoni gastrointestinali, preżenza ta' mard divertikulari, età, jew metastasi fil-musrana fis-siti tal-perforazzjoni. F'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali waqt li jkunu qed jieħdu GIOTRIF, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Keratite

Sintomi bħal infjammazzjoni akuta fl-għajnejn jew aggravar ta' infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugh, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, uġiġh fl-għajnejn u/jew għajnejn ħomor, għandhom jiġu rreferuti mmedjatament lil speċjalista tal-oftalmoloġija. Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' keratite ulċerattiva, it-trattament għandu jiġi interrott jew jitwaqqaf. Jekk tiġi ddijanjostikata keratite, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati b'attenzjoni. Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' keratite, keratite ulċerattiva jew għajn xotta b'mod sever. L-użu ta' lentijiet tal-kuntatt huwa wkoll fattur ta' riskju għal keratite u ulċerazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Funzjoni tal-ventriku tax-xellug

Disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug ġiet assoċjata ma' inibizzjoni ta' HER2. Abbażi ta' *data* disponibbli mill-provi kliniċi, m'hemm l-ebda sugġeriment li dan il-prodott mediċinali jikkawża reazzjoni avversa fuq il-kontrattilità kardijaka. Madankollu, dan il-prodott mediċinali ma ġiex studjat f'pazjenti bi proporzjon ta' tfigħ 'il barra mill-ventriku tax-xellug (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) mhux normali jew dawk bi storja medika kardijaka sinifikanti. F'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju kardijaċi u dawk b'kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw l-LVEF, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kardijaku, li jinkludi evalwazzjoni tal-LVEF fil-linja bażi u matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali/sintomi kardijaċi rilevanti matul it-trattament, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kardijaku li jinkludi evalwazzjoni tal-LVEF.

F'pazjenti bi proporzjon ta' tfigħ 'il barra taħt il-limitu t'isfel tan-normal tal-istituzzjoni, konsultazzjoni kardijaka kif ukoll l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati.

Interazzjonijiet tal-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*)

Trattament flimkien ma' indutturi qawwija ta' P-gp jista' jnaqqas l-esponiment għal afatinib (ara sezzjoni 4.5).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx

jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet ma' sistemi tat-trasport tal-mediċina

Effetti ta' inibituri tal-P-gp u tal-proteina ta' rezistenza ġhall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) fuq afatinib

Studji *in vitro* wrew li afatinib huwa substrat ta' P-gp u BCRP. Meta l-inibitur qawwi ta' P-gp u ta' BCRP ritonavir (200 mg darbtejn kuljum għal 3 ijiem) ingħata siegħa qabel doża waħda ta' 20 mg ta' GIOTRIF, l-esponiment għal afatinib żdied bi 48% (erja taħt il-kurva ($AUC_{0-\infty}$, *area under the curve*)) u 39% (konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentration*)). B'kuntrast ma' dan, meta ritonavir ingħata fl-istess ħin jew 6 sigħat wara 40 mg GIOTRIF, il-bijodisponibilità relattiva ta' afatinib kienet ta' 119% ($AUC_{0-\infty}$) u 104% (C_{max}) u 111% ($AUC_{0-\infty}$) u 105% (C_{max}), rispettivament. Għalhekk, huwa rakkomandat li tagħti inibituri qawwija ta' P-gp (li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal ritonavir, cyclosporine A, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, verapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir, u amiodarone) billi jintuża dożagġ imqassam fuq perjodi ta' ħin, preferibbilment 6 jew 12-il siegħa qabel jew wara GIOTRIF (ara sezzjoni 4.2).

L-effetti ta' indutturi ta' P-gp fuq afatinib

Trattament minn qabel b'rifampicin (600 mg darba kuljum għal 7 ijiem), induttur qawwi ta' P-gp, naqqas l-esponiment tal-plażma għal afatinib b'34% ($AUC_{0-\infty}$) u 22% (C_{max}) wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg GIOTRIF. Indutturi qawwija ta' P-gp (li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital jew St. John's wort (*Hypericum perforatum*)), jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal afatinib (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' afatinib fuq substrati ta' P-gp

Abbażi ta' *data in vitro*, afatinib huwa inibitur moderat ta' P-gp. Madankollu, abbażi ta' *data* klinika, huwa kkunsidrat improbabbli li t-trattament b'GIOTRIF se jirriżulta f'tibdil fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati oħrajn ta' P-gp.

Interazzjonijiet ma' BCRP

Studji *in vitro* indikaw li afatinib huwa substrat u inibitur tat-trasportatur BCRP. Afatinib jista' jżid il-bijodisponibilità ta' substrati ta' BCRP li jingħataw mill-ħalq (li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, rosuvastatin u sulfasalazine).

L-effett tal-ikel fuq afatinib

L-ghoti ta' ikla b'ammont għoli ta' xaħam flimkien ma' GIOTRIF irriżulta fi tnaqqis sinifikanti tal-esponiment għal afatinib b'madwar 50% fir-rigward tas- C_{max} u 39% fir-rigward tal- $AUC_{0-\infty}$. Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata mingħajr ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Bħala miżura ta' prekawzjoni, nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jgħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu trattament b'GIOTRIF. Għandhom jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati matul it-terapija u għal mill-inqas xaħar wara l-aħħar doża.

Tqala

Mekkanikament, il-prodotti mediċinali kollha li jimmiraw EGFR, għandhom il-potenzjal li jikkawżaw ħsara lill-fetu.

Studji f'annimali b'afatinib ma urewx effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Studji fl-annimali ma wrew l-ebda sinjali ta' teratoġeniċità sa u inkluz livelli ta' doża li huma letali għall-omm. Tibdil avvers kien ristrett għal livelli ta' dozi tossiċi. Madankollu, esponimenti sistemiċi miksuba fl-annimali kienu jew f'medda simili jew taħt il-livelli osservati fil-pazjenti (ara sezzjoni 5.3).

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'nisa tqal. Għalhekk, ir-riskju għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Jekk jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi jew wara li tirċievi GIOTRIF, hija għandha tiġi nformata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Data farmakokinetika disponibbli fil-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' afatinib fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ibbażat fuq dan, x'aktarx li afatinib jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li qed terda' ma jistax jiġi eskluż. L-ommijiet għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt li jkunu qed jirċievu dan il-prodott mediċinali.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità fil-bnedmin b'afatinib. *Data* tossikoloġika mhux klinika disponibbli wriet effetti fuq l-organi riproduttivi b'doži oġhla. Għalhekk, effett avversi ta' dan il-prodott mediċinali fuq il-fertilità tal-bniedem ma jistax jiġi eskluż.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

GIOTRIF għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Matul it-trattament, reazzjonijiet avversi okulari (konguntivite, għajnejn xotti, keratite) ġew irrappurtati f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8) li jistgħu jaffettwaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi (ADRs, *adverse reactions*) ġeneralment kienu assoċjati mal-mod ta' azzjoni nibitorju ta' EGFR ta' afatinib. Is-sommarju tal-ADRs kollha qed jintwera fit-Tabella 2. L-aktar ADRs frekwenti kienu dijarea u avvenimenti avversi relatati mal-ġilda (ara sezzjoni 4.4) kif ukoll stomatite u paronikja (ara wkoll Tabelli 3, 4 u 5). Globalment, it-tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2) wassal għal frekwenza aktar baxxa ta' reazzjonijiet avversi komuni.

F'pazjenti ttrattati b'GIOTRIF 40 mg darba kuljum, tnaqqis fid-doża minħabba ADRs seħh f'57% tal-pazjenti fil-prova LUX-Lung 3 u f'25% tal-pazjenti fil-prova LUX-Lung 8. Ir-rata ta' twaqqif minħabba l-ADRs dijarea u raxx/akne kienet ta' 1.3% u 0% f'LUX-Lung 3 u 3.8% u 2.0% f'LUX-Lung 8, rispettivament.

Reazzjonijiet avversi li jixbħu l-ILD kienu rrappurtati f'0.7% tal-pazjenti ttrattati b'afatinib. Kineu rrappurtati kundizzjonijiet tal-ġilda bullużi, bl-infafet u bit-tqaxxir, li jinkludu każijiet rari li jissuġġerixxu s-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide, għalkemm f'dawn il-każijiet kien hemm etjoloġiji potenzjali alternattivi (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 2 turi fil-qosor il-frekwenzi tal-ADRs mill-provi kollha ta' NSCLC u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'doži ta' kuljum ta' GIOTRIF ta' 40 mg jew 50 mg mogħti wahdu. It-termini li ġejjin jintużaw biex jikklassifikaw l-ADRs skont il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2: Sommarju tal-ADRs skont il-kategorija ta' frekwenza

Sistema tal-Ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Paronikja ¹	Ċistite		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Nuqqas ta' aptit	Deidratazzjoni Ipokalimja		
Disturbi fis-sistema nervuża		Indeboliment fis-sens tat-toghma		
Disturbi fl-ġhajnejn		Konguntivite Ġhajnejn xotti	Keratite	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Tinfaraġ	Ħruġ ta' likwidu mill-immieher	Mard tal- interstizju tal-pulmun	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Stomatite ² Dardir Rimettar	Dispepsja Infjammazzjoni tax-xufftejn	Pankreatite Perforazzjoni gastrointestinali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda f'alanine aminotransferase Żieda f'aspartate aminotransferase		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ³ Dermatite qisha akne ⁴ Ħakk tal-ġilda ⁵ Ġilda xotta ⁶	Sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari Disturbi fid- dwiefer ⁸		Sindrome ta' Stevens-Johnson ⁷ Nekrolisi tossika tal-epidermide ⁷
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Spažmi tal-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Indeboliment tal-kliewi/ Insuffiċjenza tal-kliewi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni		
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż		

¹ Tinkludi Paronikja, Infezzjoni fid-dwiefer, Infezzjoni fil-baži tad-difer

² Tinkludi Stomatite, Stomatite aftuża, Infjammazzjoni tal-mukuża, Ulċerazzjoni fil-halq, Erożjoni tal-mukuża orali, Erożjoni tal-mukuża, Ulċerazzjoni tal-mukuża

³ Jinkludi grupp ta' termini ppreferuti għal raxx

⁴ Tinkludi Akne, Akne bil-ponot, Dermatite qisha akne

⁵ Jinkludi Ħakk, Ħakk ġeneralizzat

⁶ Tinkludi Ġilda xotta, Ġilda maqsuma

⁷ Abbazi tal-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

⁸ Jinkludu Disturb fid-dwiefer, Onikolisi, Tossicità tad-dwiefer, Onikoklasi, Dwiefer jikbru 'l gewwa, Dwiefer jithaffru, Onikomadesi, Bidla fil-kulur tad-dwiefer, Distrofija tad-dwiefer, Xfarijiet fid-dwiefer u Onikografosi

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'GIOTRIF li jseħħu f'mill-inqas 10% tal-pazjenti fil-prova LUX-Lung 3 u LUX-Lung 7 huma miġbura fil-qosor skont il-Grad tal-Kriterji Komuni tat-Tossicità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTC, *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) fit-Tabelli 3 u 4.

Tabella 3: ADRs komuni hafna fil-prova LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/jum) N = 229			Pemetrexed/ Cisplatin N = 111		
	Kwalunkwe Grad	3	4	Kwalunkwe Grad	3	4
Terminu Preferut tal-MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>						
Paronikja ¹	57.6	11.4	0	0	0	0
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>						
Nuqqas ta' aptit	20.5	3.1	0	53.2	2.7	0
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>						
Tinfaraġ	13.1	0	0	0.9	0.9	0
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>						
Dijarea	95.2	14.4	0	15.3	0	0
Stomatite ²	69.9	8.3	0.4	13.5	0.9	0
Infjammazzjoni tax-xufftejn	12.2	0	0	0.9	0	0
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>						
Raxx ³	70.3	14	0	6.3	0	0
Dermatite qisha akne ⁴	34.9	2.6	0	0	0	0
Ġilda xotta ⁵	29.7	0.4	0	1.8	0	0
Ħakk ⁶	19.2	0.4	0	0.9	0	0
<i>Investigazzjonijiet</i>						
Tnaqqis fil-piż	10.5	0	0	9.0	0	0

¹ Tinkludi Paronikja, Infezzjoni fid-dwiefer, Infezzjoni fil-baži tad-difer

² Tinkludi Stomatite, Stomatite aftuża, Infjammazzjoni tal-mukuża, Ulċerazzjoni fil-halq, Erożjoni tal-mukuża orali, Erożjoni tal-mukuża, Ulċerazzjoni tal-mukuża

³ Jinkludi grupp ta' termini ppreferuti għal raxx

⁴ Tinkludi Akne, Akne bil-ponot, Dermatite qisha akne

⁵ Tinkludi Ġilda xotta, Ġilda maqsuma

⁶ Jinkludi Ħakk, Ħakk ġeneralizzat

Tabella 4: ADRs komuni hafna fil-prova LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/jum) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Kwalunkwe Grad	3	4	Kwalunkwe Grad	3	4
Terminu ppreferut tal-MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>						
Paronikja ¹	57.5	1.9	0	17.0	0.6	0
Ċistite ²	11.3	1.3	0	7.5	1.3	0.6
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>						
Tnaqqis fl-aptit	27.5	1.3	0	24.5	1.9	0
Ipokalimja ³	10.6	2.5	1.3	5.7	1.3	0
<i>Disturbi respiratorji, torarċiċi u medjastinali</i>						
Rinoreja ⁴	19.4	0	0	7.5	0	0
Epistassi	18.1	0	0	8.8	0	0
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>						
Dijarea	90.6	13.8	0.6	64.2	3.1	0
Stomatite ⁵	64.4	4.4	0	27.0	0	0
Nawsja	25.6	1.3	0	27.7	1.3	0
Rimettar	19.4	0.6	0	13.8	2.5	0
Dispepsija	10.0	0	0	8.2	0	0
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>						
Żieda fl-alanine aminotransferase	11.3	0	0	27.7	8.8	0.6
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>						
Raxx ⁶	80.0	7.5	0	67.9	3.1	0
Ġilda xotta	32.5	0	0	39.6	0	0
Hakk ⁷	25.6	0	0	25.2	0	0
Dermatite qisha akne ⁸	23.8	1.9	0	32.1	0.6	0
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>						
Deni	13.8	0	0	6.3	0	0
<i>Investigazzjonijiet</i>						
Tnaqqis fil-piż	10.0	0.6	0	5.7	0.6	0

¹ Tinkludi Paronikja, Infezzjoni fid-dwiefer, Infezzjoni fil-baži tad-difer

² Tinkludi Ċistite, Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina

³ Tinkludi Ipokalimja, Tnaqqis tal-potassju fid-demml

⁴ Tinkludi Rinoreja, Infjammazzjoni tal-immieher

⁵ Tinkludi Stomatite, Stomatite aftuża, Infjammazzjoni tal-mukuża, Ulċerazzjoni fil-halq, Erozzjoni tal-mukuża

⁶ Jinkludi grupp ta' termini ppreferuti ta' raxx

⁷ Jinkludi Hakk, Hakk ġeneralizzat

⁸ Tinkludi Dermatite qisha akne, Akne

Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied

Ġew osservati anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied (li jinkludu livelli għoljin ta' ALT u AST) f'pazjenti li kienu qed jirċievu GIOTRIF 40 mg. Dawn il-livelli għoljin fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu temporanji u ma wasslux għal twaqqif. Żidiet fl-ALT ta' Grad 2 (> 2.5 sa 5.0 darbiet oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) sehhew f' < 8% tal-pazjenti ttrattati b'dan il-prodott medicinali. Żidiet ta' Grad 3 (> 5.0 sa 20.0 darba l-ULN) sehhew f' < 4% tal-pazjenti ttrattati b'GIOTRIF (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

ADR komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'GIOTRIF li jsehhu mill-inqas f' 10% tal-pazjenti fil-prova LUX-Lung 8 huma migbura fil-qosor skont il-Grad tal-Kriterji Komuni tat-Tossicità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTC, *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) fit-Tabella 5.

Tabella 5: ADRs komuni hafna fil-prova LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/jum) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Kwalun- kwe Grad	3	4	Kwalun- kwe Grad	3	4
Grad ta' NCI-CTC						
Terminu Ppreferut tal-MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>						
Paronikja ¹	11.0	0.5	0	5.1	0.3	0
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>						
Nuqqas ta' aptit	24.7	3.1	0	26.1	2.0	0
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>						
Dijarea	74.7	9.9	0.8	41.3	3.0	0.3
Stomatite ²	30.1	4.1	0	10.6	0.5	0
Nawsja	20.7	1.5	0	16.2	1.5	0.3
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>						
Raxx ³	60.7	5.4	0	56.7	8.1	0
Dermatite qisha akne ⁴	14.0	1.3	0	18.0	2.5	0

* Rapportar tal-frekwenza ta' pazjenti b' AEs tal-kawżalità kollha

¹ Tinkludi Paronikja, Infezzjoni tad-dwiefer, Infezzjoni fit-tessuti ta' taht id-dwiefer

² Tinkludi Stomatite, Stomatite aftuża, Infjammazzjoni tal-mukuża, Ulċeri fil-ħalq, Erozzjoni tal-mukuża tal-ħalq, Erozzjoni tal-mukuża, Ulċeri fil-mukuża

³ Jinkludi grupp ta' termini ppreferuti għal raxx

⁴ Tinkludi Akne, Akne bil-ponot, Dermatite qisha akne

Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied

Ġew osservati anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied (li jinkludu livelli għoljin ta' ALT u AST) f'pazjenti li kienu qed jirċievu GIOTRIF 40 mg. Dawn il-livelli għoljin fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu temporanji u ma wasslux għal twaqqif. Żidiet fl-ALT ta' Grad 2 seħħew f'1% u żidiet ta' Grad 3 seħħew f'0.8% tal-pazjenti trattati b' GIOTRIF (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-ogħla doża ta' afatinib studjata f' numru limitat ta' pazjenti fi provi kliniċi ta' Fażi I kienet ta' 160 mg darba kuljum għal 3 ijiem u 100 mg darba kuljum għal ġimagħtejn. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'dawn id-dożi kienu primarjament avvenimenti dermatoloġiċi (raxx/akne) u gastrointestinali (speċjalment dijarea). Doża eċċessiva f'2 adolexxenti f' saħħithom li kienet tinvolvi l-ingestjoni ta' 360 mg ta' afatinib kull wiehed (bħala parti minn ingestjoni ta' mediċina mħallta) giet assoċjata ma' avvenimenti avversi ta' dardir, rimettar, astenja, sturdament, uġiġħ ta' ras, uġiġħ addominali u livell għoli ta' amylase (< 1.5 darbiet il-ULN). Iż-żewġ individwi rkupraw minn dawn l-avvenimenti avversi.

Trattament

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'dan il-prodott mediċinali. F'kazijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata, GIOTRIF għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' appoġġ.

Jekk indikat, l-eliminazzjoni ta' afatinib mhux assorbit tista' tinkiseb permezz ta' emesi jew ħasil gastriku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EB03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Afatinib huwa imblokkatur qawwi u selettiv u irriversibbli tal-Familja ErbB. Afatinib jehel b' mod kovalenti ma', u jimblokka b' mod irriversibbli s-sinjalar mill-homo- u heterodimers kollha ffurmati mill-membri tal-familja ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 u ErbB4.

Effetti farmakodinamiċi

Sinjalar ErbB aberranti li jiġi kkawżat minn mutazzjonijiet tar-riċetturi, u/jew amplifikazzjoni, u/jew espressjoni żejda ta' ligand tar-riċetturi, jikkontribwixxi għall-fenotip malinn. Mutazzjoni f'EGFR tiddefinixxi sottotip molekulari distint ta' kanċer tal-pulmun.

F' mudelli ta' mard mhux kliniku b' deregolazzjoni tal-passaġġ ErbB, afatinib bħala medicina waħedha, effettivament jimblokka s-sinjalar tar-riċettur ErbB, u dan jirriżulta fl-inibizzjoni tat-tkabbir tat-tumur jew rigressjoni tat-tumur. Tumuri NSCLC b' mutazzjonijiet komuni li jattivaw EGFR (Del 19 jew L858R) u diversi mutazzjonijiet tal-EGFR inqas komuni f' exon 18 (G719X) u exon 21 (L861Q) huma partikularment sensitivi għal trattament b' afatinib fi sfond mhux kliniku u kliniku. Attività limitata mhux klinika u/jew klinika ġiet osservata f' tumuri NSCLC b' mutazzjonijiet ta' inserzjoni f' exon 20.

L-akkwist ta' mutazzjoni T790M sekondarja hija mekkaniżmu maġġuri ta' reżistenza akkwistata għal afatinib u dożaġġ tal-ġene tal-allele li fihom T790M jikkorelata mal-grad ta' reżistenza *in vitro*. Il-mutazzjoni T790M tinstab f' madwar 50% tat-tumuri tal-pazjenti hekk kif ikun hemm progressjoni tal-marda fuq afatinib, li għalihom jistgħu jiġu kkunsidrati TKIs tal-EGFR immirati lejn T790M bħala l-għażla ta' trattament li jmiss. Mekkaniżmi ta' reżistenza potenzjali oħrajn għal afatinib ġew issuġġeriti preklinalment u amplifikazzjoni tal-ġene MET ġiet osservata klinalment.

Effikaċja klinika u sigurtà

GIOTRIF f' pazjenti b' Kanċer tal-Pulmun taċ-Ċelluli Mhux Żgħar (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*) b' mutazzjonijiet tal-EGFR

LUX-Lung 3

Fl-isfond primarju, l-effikaċja u s-sigurtà ta' GIOTRIF f' pazjenti b' NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku (stadju IIIB jew IV) pożittiv għal mutazzjoni tal-EGFR ġew evalwati fi prova globali, multicentrika u open-label, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali. Il-pazjenti ġew eżaminati għall-preżenza ta' 29 mutazzjoni differenti tal-EGFR bl-użu ta' metodu bbażat fuq *polymerase chain reaction* (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali (2:1) biex jirċievu GIOTRIF 40 mg darba kuljum jew sa 6 ċikli ta' pemetrexed/cisplatin. Fost il-pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali, 65% kienu nisa, l-età medjana kienet ta' 61 sena, l-istat ta' prestazzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (39%) jew 1 (61%), 26% kienu Kawkasi u 72% kienu Asjatiċi. 89% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet komuni f' EGFR (Del 19 jew L858R).

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjon (PFS, *progression free survival*) permezz ta' analiżi indipendenti; il-punti finali sekondarji kienu jinkludu s-sopravivenza globali u r-rata ta' rispons oġġettiv. Fi żmien l-analiżi, fl-14 ta' Novembru 2013, 176 pazjent (76.5%) fil-grupp ta' afatinib u 70 pazjent (60.9%) fil-grupp tal-kimoterapija esperjenzaw episodju li kkontribwixxi għall-analiżi tal-PFS, jiġifieri progressjoni tal-marka kif iddeterminata permezz ta' analiżi ċentrali indipendenti jew mewt. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-Figura 1, Tabelli 6 u 7.

LUX-Lung 6

L-effikaċja u s-sigurtà ta' GIOTRIF f'pazjenti Asjatiċi b'adenokarcinoma tal-pulmun avvanzata lokalment jew metastatika tal-Istadju IIIB/IV pożittiva għal mutazzjoni tal-EGFR ġew evalwati fi prova multiċentrika u open-label, li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali. Simili għal LUX-Lung 3, pazjenti b'NSCLC mhux ttrattati preċedentement ġew skrinjati għal mutazzjonijiet tal-EGFR bl-użu ta' TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Fost il-pazjenti magħżula b'mod każwali, 65% kienu nisa, l-età medjana kienet ta' 58 sena u l-pazjenti kollha kellhom etniċità Asjatika. Il-pazjenti b'mutazzjonijiet komuni tal-EGFR kienu jammontaw għal 89% tal-popolazzjoni tal-istudju.

Il-punt finali primarju kien PFS kif stmat permezz ta' analiżi ċentrali indipendenti; il-punti finali sekondarji kienu jinkludu OS u ORR.

Iż-żewġ provi wrew tiġib sinifikanti fil-PFS ta' pazjenti li kienu pożittivi għal mutazzjonijiet tal-EGFR ittrattati b'GIOTRIF meta mqabbel mal-kimoterapija. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fil-Figura 1 (LUX-Lung 3) u fit-Tabelli 6 u 7 (LUX-Lung 3 u 6). It-Tabella 7 turi r-riżultati fis-sottogruppi ta' pazjenti b'żewġ mutazzjonijiet komuni tal-EGFR – Del 19 u L858R.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għal PFS minn analiżi indipendenti skont il-grupp ta' trattament fil-Prova LUX-Lung 3 (Popolazzjoni Globali)

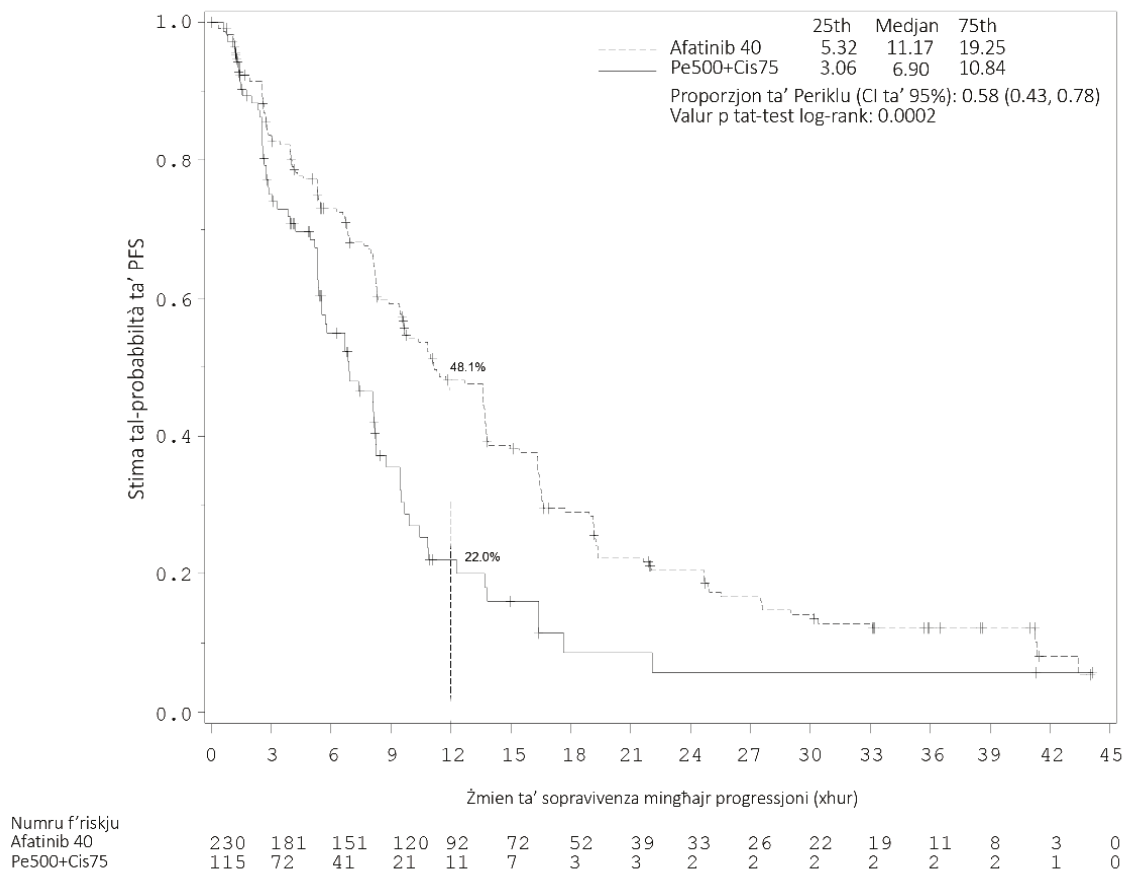


Tabella 6: Ir-riżultati tal-effikaċja ta' GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) u gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6) (Analizi indipendenti)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabine/ Cisplatin (N = 122)
Sopravivenza mingħajr progressjoni Xhur (medjan)	11.2	6.9	11.0	5.6
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	0.58 (0.43-0.78)		0.28 (0.20-0.39)	
valur p ¹	0.0002		< 0.0001	
Rata ta' PFS wara sena	48.1%	22.0%	46.7%	2.1%
Rata ta' Rispons Ogġettiv (CR+PR) ²	56.5%	22.6%	67.8%	23.0%
Proporzjon tal-Probabbiltà (OR, Odds Ratio) (CI ta' 95%)	4.80 (2.89-8.08)		7.57 (4.52-12.68)	
valur p ¹	< 0.0001		< 0.0001	
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival) Xhur (medjan)	28.2	28.2	23.1	23.5
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	0.88 (0.66-1.17)		0.93 (0.72-1.22)	
valur p ¹	0.3850		0.6137	

¹ il-valur p għal PFS/OS ibbażat fuq test log-rank stratifikat; il-valur p għar-Rata ta' Rispons Ogġettiv ibbażat fuq rigressjoni logistika

² CR=complete response (rispons komplut); PR=partial response (rispons parzjali)

Tabella 7: Ir-riżultati tal-effikaċja tal-PFS u OS ta' GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) u gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6) fis-sottogrupperi b' mutazzjonijiet tal-EGFR iddefiniti minn qabel Del 19 u L858R (Analizi indipendenti)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabine/ Cisplatin (N = 62)
Sopravivenza mingħajr progressjoni Xhur (medjan)	13.8	5.6	13.1	5.6
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	0.26 (0.17-0.42)		0.20 (0.13-0.33)	
valur p ¹	< 0.0001		< 0.0001	
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival) Xhur (medjan)	33,3	21,1	31,4	18,4
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	0.54 (0.36-0.79)		0.64 (0.44-0.94)	
valur p ¹	0.0015		0.0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabine/ Cisplatin (N = 46)
Sopravivenza mingħajr progressjoni Xhur (medjan)	10.8	8.1	9.6	5.6
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	0.75 (0.48-1.19)		0.31 (0.19-0.52)	
valur p ¹	0.2191		< 0.0001	
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival) Xhur (medjan)	27.6	40.3	19.6	24.3
Proporzjon ta' Periklu (HR, Hazard Ratio) (CI ta' 95%)	1.30 (0.80-2.11)		1.22 (0.81-1.83)	
valur p ¹	0.2919		0.3432	

¹ il-valur p għal PFS/OS ibbażat fuq test log-rank stratifikat

Fis-sottogrupp definit minn qabel ta' mutazzjonijiet komuni (Del 19 u L858R ikkombinati) għal GIOTRIF u kimoterapija, il-PFS medjana kienet ta' 13.6 xhur vs. 6.9 xhur (HR 0.48; CI ta' 95% 0.35-0.66; p < 0.0001; N = 307) f' LUX-Lung 3 u ta' 11.0-il xhur vs. 5.6 xhur (HR 0.24; CI ta' 95% 0.17-0.35; p < 0.0001; N = 324) f' LUX-Lung 6 rispettivament.

Il-benefiċċju ta' PFS kien akkumpanjat minn titjib fis-sintomi relatati mal-marda u l-ittardjar taż-żmien għad-deterjorazzjoni (ara Tabella 8). Punteggi medji maż-żmien għall-kwalità tal-ħajja globali, l-istat tas-saħħa globali u l-funzjoni fiżika, tar-rwol, konjittiva, soċjali u emozzjonali kienu ferm aħjar għal GIOTRIF.

Tabella 8: Riżultati tas-sintomi għal GIOTRIF vs. il-kimoterapija fil-provi LUX-Lung 3 u LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 u QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Soghla	Qtugh ta' nifs	Ugigh
% ta' pazjenti li tjiebu ^a	67% vs. 60%; p = 0.2133	65% vs. 50%; p = 0.0078	60% vs. 48%; p = 0.0427
Ittardjar taż-żmien medjan għad-deterjorazzjoni (xhur) ^{a,b}	27.0 vs. 8.0 HR 0.60; p = 0.0062	10.4 vs. 2.9 HR 0.68; p = 0.0129	4.2 vs. 3.1 HR 0.83; p = 0.1882
	LUX-Lung 6		
	Soghla	Qtugh ta' nifs	Ugigh
% ta' pazjenti li tjiebu ^a	76% vs. 55%; p = 0.0003	71% vs. 48%; p < 0.0001	65% vs. 47%; p = 0.0017
Ittardjar taż-żmien medjan għad-deterjorazzjoni (xhur) ^{a,b}	31.1 vs. 10.3 HR 0.46; p = 0.0001	7.7 vs. 1.7 HR 0.53; p < 0.0001	6.9 vs. 3.4 HR 0.70; p = 0.0220

^a il-valuri pprezentati għal GIOTRIF vs. il-kimoterapija, il-valur p huwa ibbażat fuq rigressjoni logistika

^b il-valur p għaż-żmien għad-deterjorazzjoni bbażat fuq test log-rank stratifikat

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 kienet prova ta' Fażi II, bi grupp wiehed, li saret fuq 129 pazjent li fil-passat qatt ma rċievew trattament b'EGFR TKI, b'adenokarcinoma tal-pulmun ta' stadju IIIB jew IV b'mutazzjonijiet tal-EGFR. Il-pazjenti ġew irreġistrati f'ambjent tal-ewwel għażla (N = 61) jew tat-tieni għażla (N = 68) (i.e. wara l-falliment ta' kors wiehed preċedenti ta' kimoterapija). Fil-61 pazjent ittrattati fl-ambjent tal-ewwel għażla, l-ORR ikkonfermata kienet ta' 65.6% u DCR kienet ta' 86.9% skont analiżi indipendenti. Il-PFS medjana kienet ta' 12.0-il xahar skont analiżi indipendenti. L-effikaċja kienet għolja b'mod simili fil-grupp ta' pazjenti li kienu rċievew kimoterapija fil-passat (N = 68; ORR 57.4%; PFS medjan minn analiżi indipendenti 8 xhur). L-OS medjana agġornata għall-ewwel u t-tieni għażla kienet ta' 31.7 xhur u 23.6 xhur, rispettivament.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 hija prova ta' Fażi IIb randomised, globali u open label biex tinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' GIOTRIF f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-pulmun avvanzata lokalment jew metastatika (fażi IIIB jew IV) b'mutazzjonijiet tal-EGFR fl-ambjent tal-ewwel għażla. Il-pazjenti ġew skrinjati għall-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-EGFR attivanti (Del 19 u/jew L858R) bl-użu ta' TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Il-pazjenti (N = 319) ġew randomised (1:1) biex jirċievu GIOTRIF[®] 40 mg mill-ħalq darba kuljum (N = 160) jew gefitinib 250 mg mill-ħalq darba kuljum (N = 159). Ir-randomisation ġiet stratifikata skont l-istat ta' mutazzjoni tal-EGFR (Del 19; L858R) u l-preżenza ta' metastasi fil-moħħ (iva; le).

Fost il-pazjenti randomised, 62% kienu nisa, l-età medjana kienet ta' 63 sena, 16% tal-pazjenti kellhom metastasi fil-moħħ, l-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (31%) jew 1 (69%), 57% kienu Asjatiċi u 43% kienu ta' razza mhux Asjatika. Il-pazjenti kellhom kampjun ta' tumur b'mutazzjoni tal-EGFR kategorizzata jew bhala tneħħija ta' exon 19 (58%) jew bhala sostituzzjonijiet ta' exon 21 L858R (42%).

Il-punti finali ko-primarji jinkludu PFS skont analiżi indipendenti u OS. Il-punti finali sekondarji jinkludu ORR u DCR. GIOTRIF tejjeb b'mod sinifikanti l-PFS u l-ORR f'pazjenti pożittivi għal mutazzjoni tal-EGFR meta mqabbel ma' gefitinib. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja ta' GIOTRIF vs. gefitinib (LUX-Lung 7) abbażi ta' analiżi primarja minn Awwissu 2015

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Proporzjon ta' Periklu/ Proporzjon ta' Probabbiltà (CI ta' 95%) Valur-p²
PFS medjana (xhur), Popolazzjoni tal-Prova Globali	11.0	10.9	HR 0.73 (0.57-0.95) 0.0165
Rata ta' PFS ta' 18-il xahar	27%	15%	
Rata ta' PFS ta' 24 xahar	18%	8%	
OS medjana (xhur)¹, Popolazzjoni tal-Prova Globali	27.9	24.5	HR 0.86 (0.66, 1.12) 0.2580
Haj wara 18-il xahar	71%	67%	
Haj wara 24 xahar	61%	51%	
Rata ta' Rispons Ogġettiv (CR+PR)³	70%	56%	OR 1.87 (1.12, 2.99) 0.0083

¹ Riżultati tal-OS ibbażati fuq analiżi tal-OS primarja minn April 2016 f'rati ta' avvenimenti ta' 109 (68.1%) u 117 (73.6%) fil-gruppi ta' GIOTRIF u gefitinib, rispettivament

² Il-valur p għal PFS/OS ibbażat fuq test log-rank stratifikat; il-valur p għar-Rata ta' Rispons Ogġettiv ibbażat fuq regressjoni loġistika stratifikata

³ CR=complete response (rispons komplut); PR=partial response (rispons parzjali)

Il-proporzjon ta' periklu tal-PFS għal pazjenti b' mutazzjonijiet DEL 19 u b' mutazzjonijiet L858R kien ta' 0.76 (CI ta' 95% [0.55, 1.06]; p = 0.1071), u 0.71 (CI ta' 95% [0.47, 1.06]; p = 0.0856) rispettivament għal afatinib vs. gefitinib.

Analiżi tal-effikaċja ta' GIOTRIF f'pazjenti li qatt ma rċevew EGFR TKI b' tumuri li għandhom mutazzjonijiet tal-EGFR mhux komuni (LUX-Lung 2, -3, u -6)

Fi tliet provi kliniċi ta' GIOTRIF b' genotipar prospettiv tat-tumur (provi ta' Fażi 3 LUX-Lung 3 u -6, u prova ta' Fażi 2 bi grupp wiehed LUX-Lung 2), saret analiżi ta' data minn total ta' 75 pazjent li qatt ma ħadu TKI qabel b' adenokarcinomi avvanzati tal-pulmun (stadju IIIb-IV) b' mutazzjonijiet mhux komuni tal-EGFR, li kienu definiti bhala l-mutazzjonijiet kollha minbarra l-mutazzjonijiet Del 19 u L858R. Il-pazjenti ġew ittrattati b' GIOTRIF 40 mg (it-tliet provi kollha) jew 50 mg (LUX-Lung 2) mill-ħalq darba kuljum.

F'pazjenti b' tumuri b' mutazzjoni ta' sostituzzjoni ta' G719X (N = 18), L861Q (N = 16), jew S768I (N = 8), l-ORR ikkonfermata kienet ta' 72.2%, 56.3%, 75.0%, rispettivament, u t-tul medjan tar-rispons kien ta' 13.2 xhur, 12.9 xhur u 26.3 xhur, rispettivament.

F'pazjenti b' tumuri b' inserzjonijiet ta' exon 20 (N = 23) l-ORR ikkonfermata kienet ta' 8.7% u t-tul medjan tar-rispons kien ta' 7.1 xhur. F'pazjenti b' tumuri li fihom mutazzjonijiet T790M de-novo (N = 14) l-ORR ikkonfermata kienet ta' 14.3% u t-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 8.3 xhur.

GIOTRIF f'pazjenti b' NSCLC b' istoloġija skwamuża

L-effikaċja u s-sigurtà ta' GIOTRIF bhala trattament tat-tieni għażla għal pazjenti b' NSCLC avvanzat b' istoloġija skwamuża kienu investigati fi prova ta' Fażi III globali *randomised* u *open-label* LUX-Lung 8. Il-pazjenti li rċevew mill-inqas 4 cikli ta' terapija bbażata fuq il-platinu fl-ambjent tal-ewwel għażla sussegwentement kienu *randomised* 1:1 għal GIOTRIF 40 mg jew erlotinib 150 mg kuljum sal-progressjoni tal-marda. Ir-*randomisation* kienet stratifikata skont ir-razza (Asjatiċi tal-Lvant kontra mhux Asjatiċi tal-Lvant). Il-punt finali primarju kien PFS; OS kienet il-punt finali sekondarju ewlieni. Punti finali sekondarji oħrajn kienu jinkludu ORR, DCR, bidla fid-daqs tat-tumur

u HRQOL.

Fost is-795 pazjent randomised, il-maġġoranza kienu rġiel (84%), bojod (73%), ipejpu jew kienu jpejpu fil-passat (95%) bi stat ta' prestazzjoni fil-linja bażi ta' ECOG 1 (67%) u ECOG 0 (33%). GIOTRIF tat-tieni għażla tejjeb b'mod sinifikanti l-PFS u l-OS tal-pazjenti b'NSCLC skwamuż meta mqabbel ma' erlotinib. Ir-riżultati tal-effikaċja fiż-żmien tal-analiżi primarja tal-OS inklużi l-pazjenti randomised kollha huma mogħtija fil-qosor fil-Figura 2 u t-Tabella 10.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja għal GIOTRIF vs. erlotinib f'LUX-Lung 8, abbażi tal-analiżi primarja tal-OS, inklużi l-pazjenti randomised kollha

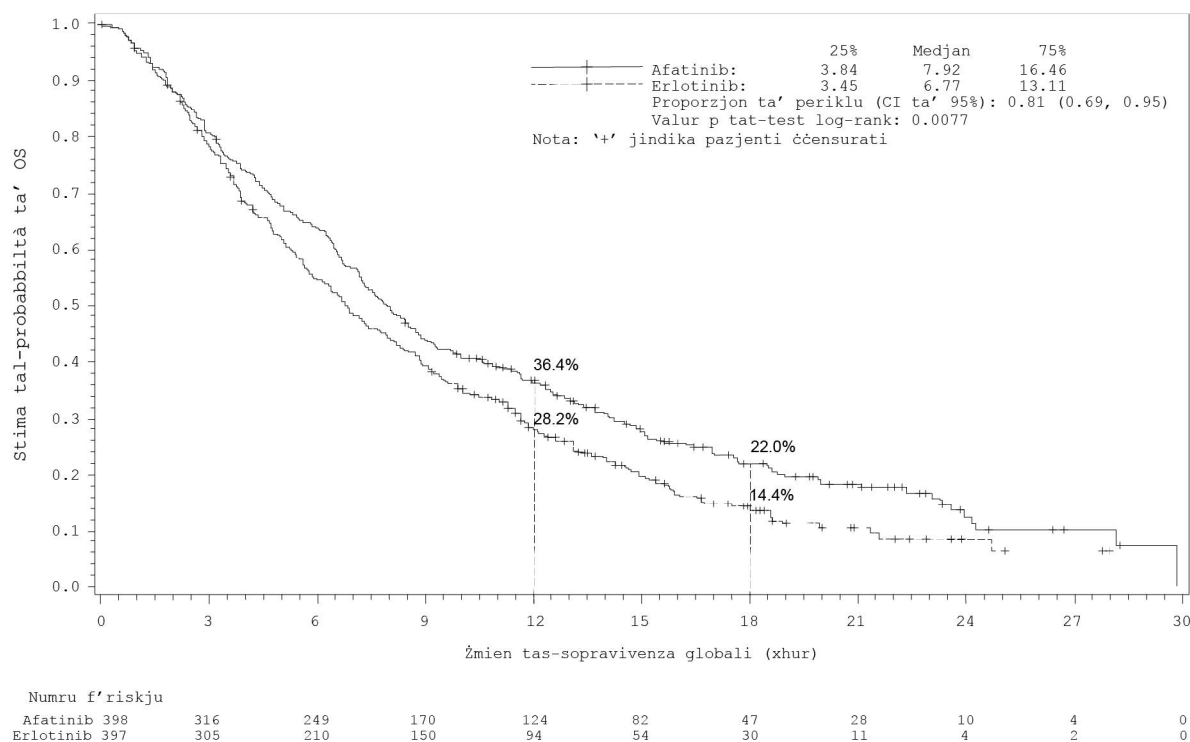
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (n = 397)	Proporzjon ta' Periklu/Proporzjon ta' Probabbiltà (CI ta' 95%)	Valur p²
PFS Xhur (medjan)	2.63	1.94	HR 0.81 (0.69, 0.96)	0.0103
OS Xhur (medjan)	7.92	6.77	HR 0.81 (0.69, 0.95)	0.0077
Hajjin wara 12-il xahar	36.4%	28.2%		
Hajjin wara 18-il xahar	22.0%	14.4%		
Rata ta' Rispons Ogġettiv (CR+CR)¹	5.5%	2.8%	OR 2.06 (0.98, 4.32)	0.0551
Tul tar-rispons Xhur (medjan)	7.29	3.71		

¹ CR=*complete response* (rispons sħiħ); PR=*partial response* (rispons parzjali)

² valur p għal PFS/OS abbażi ta' test log-rank stratifikat; valur p għar-Rata ta' Rispons Ogġettiv abbażi ta' rigressjoni logistika

Il-proporzjon ta' periklu tas-sopravivenza globali f'pazjenti b'età ta' < 65 sena kien ta' 0.68 (CI ta' 95% 0.55, 0.85) u f'pazjenti b'età ta' 65 sena u akbar kien ta' 0.95 (CI ta' 95% 0.76, 1.19).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal OS skont il-grupp ta' trattament f'LUX-Lung 8



Il-benefiċċju ta' PFS kien akkumpanjat minn titjib fis-sintomi relatati mal-marda u dewmien fiż-żmien sad-deterjorazzjoni tal-marda (ara Tabella 11).

Tabella 11: Riżultati tas-sintomi għal GIOTRIF vs. erlotinib fil-prova LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Soghla	Qtugħ ta' nifs	Ugħigh
% ta' pazjenti li tjiebu^{a,c}	43% vs. 35% P = 0.0294	51% vs. 44% P = 0.0605	40% vs. 39% P = 0.7752
Dewmien taż-żmien sad-deterjorazzjoni (xhur)^{b,c}	4.5 vs. 3.7 HR 0.89; p = 0.2562	2.6 vs. 1.9 HR 0.79; p = 0.0078	2.5 vs. 2.4 HR 0.99; p = 0.8690

^a valuri ppreżentati għal GIOTRIF vs. erlotinib, valur p abbażi ta' rigressjoni loġistika

^b valur p għaž-żmien sad-deterjorazzjoni abbażi ta' test log-rank stratifikat

^c il-valuri p ma kinux aġġustati għall-multipliċità

L-effikaċja f'tumuri negattivi għal EGFR għandha ma gietx stabbilita.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-provi b'dan il-prodott mediċinali f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-indikazzjonijiet ta' NSCLC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). Madankollu, żvilupp pedjatriku twettaq f'pazjenti pedjatriki b'kondizzjonijiet oħra.

Prova b'aktar minn ċentru wiehed ta' Fażi I/II *open-label*, b'żieda fid-doża, evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' GIOTRIF f'pazjenti pedjatriki b'età minn sentejn sa inqas minn 18-il sena b'tumuri newroektodermali rikorrenti/reżistenti, rabdomijosarkoma u/jew tumuri solidi oħra b'deregolazzjoni magħrufa tal-passaġġ ErbB irrispettivament mill-istoloġija tat-tumur. Total ta' 17-il pazjent ġew ittrattati fil-parti tal-prova li twettqet biex tinstab id-doża. Fil-parti ta' espansjoni tad-doża massima ttollerata (MTD, *maximum tolerated dose*) tal-prova, 39 pazjent magħzula minn bijomarkaturi għad-deregolazzjoni tal-passaġġ ErbB irċevew GIOTRIF b'doża ta' 18 mg/m²/jum. F'din il-parti ta' espansjoni, ma ġie osservat l-ebda rispons oġġettiv fi 38 pazjent, inklużi 6 pazjenti bi glijoma ta' grad għoli (HGG, *high grade glioma*) reżistenti, 4 pazjenti bi glijoma pontina intrinsika mifruxa (DIPG, *diffuse intrinsic pontine glioma*), 8 pazjenti b'ependimoma u 20 pazjent b'istoloġiji oħrajn. Pazjent wiehed b'tumur newrali-glijali tal-moħħ b'fużjoni tal-gene CLIP2-EGFR kellu rispons parzjali kkonfermat (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' GIOTRIF f'pazjenti pedjatriki kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fl-adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali ta GIOTRIF, is-C_{max} ta' afatinib giet osservata madwar sagħtejn sa 5 sigħat wara d-doża. Il-valuri tas-C_{max} u tal-AUC_{0-∞} żdiedu ftit aktar minn b'mod proporzjonali fil-medda tad-doża minn 20 mg sa 50 mg ta' GIOTRIF. L-esponiment sistemiku għal afatinib naqas b'50% (C_{max}) u 39% (AUC_{0-∞}), meta nghata ma' ikla b'hafna xaham meta mqabbel ma' għoti fi stat sajjem. Ibbażat fuq *data* farmakokinetika tal-popolazzjoni miksuba minn provi kliniċi fuq tipi differenti ta' tumuri, tnaqqis medju ta' 26% fl-AUC_{t,ss} ġie osservat meta l-ikel ġie kkunsmat fi żmien 3 sigħat qabel jew siegħa wara li ttejed GIOTRIF. Għalhekk, l-ikel m'għandux jiġi kkunsmat għal mill-inqas 3 sigħat qabel u mill-inqas siegħa wara li pazjent jieħu GIOTRIF (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* ta' afatinib mal-proteini tal-plażma umana huwa ta' madwar 95%. Afatinib jehel mal-proteini kemm b'mod mhux kovalenti (twaħħil tradizzjonali mal-proteini) kif ukoll b'mod kovalenti.

Bijotrasformazzjoni

Reazzjonijiet metabolici katalizzati mill-enzimi għandhom rwol negligibbli għal afatinib *in vivo*.

Adducts kovalenti għal proteini kienu l-metaboliti maġġuri ta' afatinib li jiċċirkolaw.

Eliminazzjoni

Fil-bnedmin, it-tneħħija ta' afatinib hija primarjament permezz tal-ippurġar. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni orali ta' 15 mg ta' afatinib, 85.4% tad-doża giet irkuprata fl-ippurġar u 4.3% fl-awrina. Il-kompost oriġinali afatinib kien jammonta għal 88% tad-doża rkuprata. Afatinib jiġi eliminat b'*half-life* effettiva ta' madwar 37 siegħa. B'hekk, il-koncentrazzjonijiet ta' afatinib fil-plażma fi stat fiss inkisbu fi żmien 8 ijiem ta' dożagġ multiplu ta' afatinib li rriżultaw f'akkumulazzjoni ta' 2.77 darba ($AUC_{0-\infty}$) u 2.11-il darba (C_{max}). F'pazjenti ttrattati b'afatinib għal aktar minn 6 xhur, giet stmata *half-life* terminali ta' 344 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Inqas minn 5% ta' doża waħda ta' afatinib titneħħa permezz tal-kliewi. L-esponiment għal afatinib f'individwi b'indeboliment tal-kliewi tqabbel ma' voluntiera f'saħħithom wara doża waħda ta' 40 mg GIOTRIF. Individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat (n = 8; eGFR 30-59 mL/min/1.73 m², skont il-formula tal-Modifikazzjoni tad-Dieta f'Mard tal-Kliewi [MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*]) kellhom esponiment ta' 101% (C_{max}) u 122% (AUC_{0-tz}) meta mqabbla mal-kontrolli f'saħħithom tagħhom. Individwi b'indeboliment tal-kliewi sever (n = 8; eGFR 15-29 mL/min/1.73 m², skont il-formula tal-MDRD) kellhom esponiment ta' 122% (C_{max}) u 150% (AUC_{0-tz}) mqabbla mal-kontrolli f'saħħithom tagħhom. Abbażi ta' din il-prova u tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* miksuba minn provi kliniċi f'tipi ta' tumuri varji, ġie konkluż, li m'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²), jew sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²), iżda pazjenti b'indeboliment sever għandhom jiġu mmonitorjati (ara "Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali" hawn taħt u sezzjoni 4.2). GIOTRIF ma ġiex studjat f'pazjenti b'eGFR < 15 mL/min/1.73 m² jew f'dawk fuq id-dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Afatinib jiġi eliminat primarjament permezz ta' tneħħija biljari/mal-ippurġar. Individwi b'indeboliment hafif (Child Pugh A) jew moderat (Child Pugh B) tal-fwied kellhom esponiment simili meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom wara doża waħda ta' 50 mg ta' GIOTRIF. Dan huwa konsistenti ma' *data* farmakokinetika tal-popolazzjoni miksuba minn provi kliniċi f'diversi tipi ta' tumuri (ara "Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali" hawn taħt). L-ebda aġġustamenti fid-doża tal-bidu ma jidhru li huma meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetika ta' afatinib ma gietx studjata f'individwi b'disfunzjoni severa tal-fwied (Child Pugh C) (ara sezzjoni 4.4).

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet f'927 pazjent tal-kanċer (764 b'NSCLC) li kienu qed jirċievu GIOTRIF mogħti waħdu. L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu ma kien ikkunsidrat meħtieġ għal kwalunkwe mill-kovarjanti li ġejjin li kienu ttestjati.

Età

Ma seta' jiġi osservat l-ebda impatt sinifikanti tal-età (medda: 28 sena - 87 sena) fuq il-farmakokinetika ta' afatinib.

Piż tal-ġisem

L-esponiment fil-plażma ($AUC_{\tau,ss}$) żdied b'26% għal pazjent li jiżen 42 kg (2.5th percentile) u naqas bi 22% għal pazjent li jiżen 95 kg (97.5th percentile) meta mqabbel ma' pazjent li jiżen 62 kg (piż tal-ġisem medjan tal-pazjenti fil-popolazzjoni globali ta' pazjenti).

Sess

Pazjenti nisa kellhom esponiment fil-plażma li kien 15% oġhla ($AUC_{\tau,ss}$, piż tal-ġisem ikkoreġut) minn dak ta' pazjenti rġiel.

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' afatinib ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi pazjenti minn gruppi ta' razzez Asjatiċi, Bojod u Suwed. *Data* dwar gruppi ta' razza Sewda kienet limitata.

Indeboliment tal-kliewi

L-esponiment għal afatinib żdied b'mod moderat bi tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina (CrCL [*creatinine clearance*], ikkalkulata skont Cockcroft Gault), i.e. għal pazjent b'CrCL ta' 60 mL/min jew esponiment ta' 30 mL/min ($AUC_{\tau,ss}$) għal afatinib żdied bi 13% u 42%, rispettivament, u naqas b'6% u 20% għal pazjent b'CrCL ta' 90 mL/min jew 120 mL/min, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjent b'CrCL ta' 79 mL/min (CrCL medjana tal-pazjenti fil-popolazzjoni globali ta' pazjenti analizzata).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied kif identifikat permezz ta' testijiet tal-fwied b'riżultati mhux normali, ma kkorrelawx ma' kwalunkwe bidla sinifikanti fl-esponiment għal afatinib. Kien hemm *data* limitata disponibbli għal indeboliment moderat u sever tal-fwied.

Karatteristiċi oħra tal-pazjenti/fatturi intrinziċi

Karatteristiċi oħra tal-pazjenti/fatturi intrinziċi li nstab li kellhom impatt sinifikanti fuq l-esponiment għal afatinib kienu: punteġġ ta' prestazzjoni ta' ECOG, livelli ta' lactate dehydrogenase, livelli ta' alkaline phosphatase u proteina totali. Id-daqsijiet tal-effett individwali ta' dawn il-kovarjanti kienu kkunsidrati li mhumiex klinikament rilevanti. Storja medika ta' tipjip, konsum ta' alkoħol (*data* limitata), jew il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' afatinib.

Popolazzjoni pedjatrika

Wara għoti ta' 18 mg/m² afatinib, l-esponiment fi stat fiss (AUC u C_{max}) f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sentejn sa inqas minn 18-il sena kien komparabbli ma' dak osservat f'adulti li ngħataw 40-50 mg afatinib (ara wkoll sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Informazzjoni oħra dwar interazzjonijiet bejn medicina u oħra

Interazzjonijiet ma' sistemi tat-trasport tal-assorbiment tal-medicina

Data in vitro indikat li interazzjonijiet bejn medicina u oħra ma' afatinib minhabba l-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, u OCT3 huma kkunsidrati bħala mhux probabbli.

Interazzjonijiet ma' enzimi taċ-Ċitokrom P450 (CYP)

Fil-bnedmin instab li reazzjonijiet metaboliki katalizzati mill-enzimi għandhom rwol negligibbli għall-metaboliżmu ta' afatinib. Madwar 2% tad-doża ta' afatinib giet metabolizzata permezz ta' FMO3 u l-N-demethylation dipendenti minn CYP3A4 kien baxx wisq biex jiġi osservat b'mod kwantitattiv. Afatinib mhuwiex inibitur jew induttur tal-enzimi ta' CYP. Għalhekk, dan il-prodott medicinali mhux probabbli li jinteraġixxi ma' medicini oħrajn li jimmodulaw jew jiġu metabolizzati mill-enzimi ta' CYP.

L-effett ta' inibizzjoni ta' UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) fuq afatinib

Data in vitro indikat li interazzjonijiet bejn medicina u oħra ma' afatinib minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 huma kkunsidrati bħala mhux probabbli.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-għoti orali ta' doži waħedhom lil grieden u firien indika potenzjal tossiku akut baxx ta' afatinib. Fi studji b'doži ripetuti mill-halq għal perjodu sa 26 ġimgha fil-firien jew 52 ġimgha fil-minipigs, l-effetti ewlenin ġew identifikati fil-ġilda (tibdil dermal, atrofija epiteljali u follikulite fil-firien), fl-apparat gastrointestinali (dijarea, erożjonijiet fl-istonku, atrofija epiteljali fil-firien u fil-minipigs) u fil-kliewi (nekrozi papillari fil-firien). Skont ir-riżultat, dan it-tibdil seħħ f'esponimenti li kienu taħt,

fil-medda ta', jew oġhla mil-livelli klinikament rilevanti. Flimkien ma' dan, fiż-żewġ speċi giet osservata atrofiġa f'diversi organi medjata farmakodinamikament .

Tossiċità riproduttiva

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni, il-prodotti mediċinali kollha li għandhom EGFR fil-mira, li jinkludu GIOTRIF, għandhom il-potenzjal li jikkawżaw ħsara fil-fetu. L-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu li twettqu fuq afatinib ma żvelaw l-ebda indikazzjoni ta' teratoġeniċità. L-esponiment sistemiku totali rispettiv (AUC) kien jew ftit oġhla (2.2 darbiet fil-firien) jew inqas (0.3 darbiet fil-fniek) meta mqabbel mal-livelli fil-pazjenti.

Afatinib radjutikkettat mogħti mill-ħalq lill-firien f'Jum 11 tat-treddiġh, tneħħa fil-ħalib tas-sider tal-ommijiet.

Studju dwar il-fertilità fil-firien maskili u femminili sad-doża massima ttollerata ma żvela l-ebda impatt sinifikanti fuq il-fertilità. L-esponiment sistemiku totali (AUC₀₋₂₄) fil-firien irġiel u nisa kien fil-medda jew inqas minn dak osservat fil-pazjenti (1.3 darbiet u 0.51 darbiet, rispettivament). Studju fil-firien sad-doži massimi ttollerati ma żvela l-ebda impatt sinifikanti fuq l-iżvilupp ta' qabel/ta' wara t-twelid. L-oġhla esponiment sistemiku totali (AUC₀₋₂₄) fil-firien nisa kien inqas minn dak osservat fil-pazjenti (0.23 darba).

Fototossiċità

Test 3T3 *in vitro* wera li afatinib jista' jkollu potenzjal ta' fototossiċità.

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji b'GIOTRIF dwar il-karċinoġeniċità.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Crospovidone (tip A)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Polysorbate 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 u 50 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Polysorbate 80 (E433)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC/PVDC perforata biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Kull folja hija ppakkjata flimkien ma' qartas b'dessikant f'borża żgħira laminata tal-aluminju u jkun fiha 7×1 pilloli miksija b'rita. Daqsijiet tal-pakkett ta' 7×1 , 14×1 jew 28×1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/879/007
EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Settembru 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
IL-ĠERMANJA

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (KAXXA LI TINTEWA GHAL FOLJA għal 20 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' afatinib (bhala dimaleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 × 1 pillola miksija b'rita
14 × 1 pillola miksija b'rita
28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

GIOTRIF 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA ŻGHIRA TAL-ALUMINJU għal 20 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

Boehringer Ingelheim (logo)

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA PERFORATA għal 20 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 20 mg pilloli
afatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (KAXXA LI TINTEWA GHAL FOLJA għal 30 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' afatinib (bhala dimaleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 × 1 pillola miksija b'rita
14 × 1 pillola miksija b'rita
28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

GIOTRIF 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA ŻGHIRA TAL-ALUMINJU għal 30 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

Boehringer Ingelheim (logo)

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA PERFORATA għal 30 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 30 mg pilloli
afatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (KAXXA LI TINTEWA GHAL FOLJA għal 40 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' afatinib (bhala dimaleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 × 1 pillola miksija b'rita
14 × 1 pillola miksija b'rita
28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

GIOTRIF 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA ŻGHIRA TAL-ALUMINJU għal 40 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

Boehringer Ingelheim (logo)

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA PERFORATA għal 40 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 40 mg pilloli
afatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (KAXXA LI TINTEWA GHAL FOLJA għal 50 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' afatinib (bhala dimaleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 × 1 pillola miksija b'rita
14 × 1 pillola miksija b'rita
28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

GIOTRIF 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA ŻGHIRA TAL-ALUMINJU għal 50 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita
afatinib

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

Boehringer Ingelheim (logo)

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA PERFORATA għal 50 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIOTRIF 50 mg pilloli
afatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita afatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF
3. Kif għandek tiehu GIOTRIF
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen GIOTRIF
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża

GIOTRIF huwa medicina li fiha s-sustanza attiva afatinib. Jaħdem billi jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini msejha l-familja ErbB (inkluż EGFR [*epidermal growth factor receptor* (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 u ErbB4). Dawn il-proteini huma involuti fit-tkabbir u fil-firxa ta' ċelluli tal-kanċer, u jistgħu jiġu affettwati minn tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni li jipproduċuhom. Billi timblokka l-attività ta' dawn il-proteini, din il-medicina tista' tinibixxi t-tkabbir u l-firxa ta' ċelluli tal-kanċer.

Din il-medicina tintuża wahedha biex tittratta pazjenti adulti b'tip speċifiku ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar):

- li huwa identifikat permezz ta' bidla (mutazzjoni) fil-ġene għal EGFR. GIOTRIF jista' jingħata b'riċetta lilek bħala l-ewwel trattament tiegħek jew jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.
- tat-tip skwamuż jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF

Tihux GIOTRIF

- jekk inti allergiku għal afatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- jekk inti mara, għandek piż tal-ġisem baxx ta' inqas minn 50 kg jew għandek problemi fil-kliewi. Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn japplikaw għalik, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib għax l-effetti sekondarji jistgħu jkunu aktar qawwija.
- jekk għandek storja medika ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun).
- jekk għandek problemi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tal-fwied. It-trattament b'din il-medicina mhux rakkomandat jekk għandek mard sever tal-fwied.
- jekk għandek storja medika ta' problemi fl-għajnejn bħal għajnejn xotti ħafna, infjammazzjoni

tas-saff trasparenti fin-naħa ta' quddiem tal-għajn (kornea) jew ulċeri li jinvolvu l-parti ta' barra tal-għajn, jew jekk tuża lentijiet talkuntatt (*contact lenses*).

- jekk għandek storja medika ta' problemi tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- jekk tiżviluppa dijarea. It-trattament mal-ewwel sinjali ta' dijarea huwa importanti.
- jekk tiżviluppa raxx tal-ġilda. It-trattament bikri ta' raxx tal-ġilda huwa importanti.
- jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizzju tal-pulmun) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- jekk għandek uġiġħ qawwi fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, jew riġidità jew nefħa addominali, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ticrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk kellek ulċeri gastrointestinali jew mard divertikulari fil-passat, jew jekk qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'mediċini anti-infjammatorji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory drugs*) (użati biex jittrattaw uġiġħ u nefħa) jew steroidi (użati għall-infjammazzjoni u l-allergiji), għax dan jista' jżid dan ir-riskju.
- jekk tiżviluppa ħmura akuta jew li tmur għall-aġħar u wġiġħ fl-għajn, żieda fid-dmugħ, vista mċajpra u/jew sensitività għad-dawl. Jista' jkollok bżonn ta' trattament urgenti.

Ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Tfal u adolexxenti

GIOTRIF mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti. Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u GIOTRIF

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluzi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, jekk jittieħdu qabel GIOTRIF, il-mediċini li ġejjin jistgħu jzidu l-livelli ta' GIOTRIF fid-demmm u għalhekk ir-riskju ta' effetti sekondarji. Għalhekk, dawn għandhom jittieħdu mbiegħda kemm jista' jkun fil-ħin mid-doża ta' GIOTRIF. Dan ifisser preferibbilment 6 sigħat (għal mediċini li jittieħdu darbtejn kuljum) jew 12-il siegħa (għal mediċini li jittieħdu darba kuljum) qabel jew wara GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazole (minbarra fix-xampù), itraconazole, erythromycin, nelfinavir saquinavir – li jintużaw biex jittrattaw tipi differenti ta' infezzjonijiet.
- Verapamil, quinidine, amiodarone – li jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet tal-qalb.
- Cyclosporine A, tacrolimus – mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' GIOTRIF:

- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital – li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-dipressjoni.
- Rifampicin, antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulozi.

Staqsì lit-tabib tiegħek jekk ma tkunx ċerta meta għandek tieħu dawn il-mediċini.

GIOTRIF jista' jżid il-livelli fid-demmm ta' mediċini oħrajn li jinkludu iżda li mhumiex limitati għal:

- Sulfasalazine, li jintuża għat-trattament ta' infjammazzjoni/infezzjoni.
- Rosuvastatin, li jintuża biex ibaxxi l-kolesterol.

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dawn il-mediċini ma' GIOTRIF.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir

tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodi adegwati ta' kontraċezzjoni matul it-trattament, u għal mill-inqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina. Dan għaliex jista' jkun hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija mhux imwielda.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed jirċievi din il-mediċina, għandek tgharraf lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi miegħek jekk it-trattament għandux jitkompla jew le.

Jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir għax għisemk jista' jkun għadu ma eliminax din il-mediċina għal kollox.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina għax riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sintomi marbuta mat-trattament li jaffettwaw il-vista tiegħek (eż. hmura u/jew irritazzjoni tal-għajnejn, għajnejn xotti, dmugh, sensitività għad-dawl) jew il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi, huwa rakkomandat li ma ssuqx u ma tużax magni sakemm l-effett sekondarju jghaddi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

GIOTRIF fih lactose

Din il-mediċina fiha zokkor li jissejjah lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu GIOTRIF

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata hija 40 mg kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta (izid jew inaqqas) id-doża tiegħek skont kemm tittollera tajjeb din il-mediċina.

Meta għandek tieħu GIOTRIF

- Huwa importanti li tieħu din il-mediċina mingħajr ikel
- Hu din il-mediċina mill-inqas siegħa qabel ma tiekol, jew
- Jekk tkun diġà kilt, stenna mill-inqas 3 sigħat qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Hu din il-mediċina darba kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Dan jagħmilha aktar faċli biex tiftakar tieħu din il-mediċina.
- Taqsamx, tomghodx u tfarrakx il-pillola.
- Ibla' l-pillola shiħa flimkien ma' tazza ilma mingħajr gass (*still water*).

GIOTRIF għandu jittiehed mill-ħalq. Jekk ikollok diffikultajiet biex tibra' l-pillola, hollha f'tazza ilma mingħajr gass. M'għandu jintuża l-ebda likwidu iehor. Itfa' l-pillola għol-ilma mingħajr ma tfarrakha, u kultant ħawwad l-ilma għal massimu ta' 15-il minuta sakemm il-pillola tinqasam fi frak żgħir hafna. Ixrob il-likwidu immedjatament. Imbagħad erġa' imla t-tazza bl-ilma u ixrobha biex tiżgura li l-mediċina tkun ittiehdet kollha.

Jekk ma tkunx tista' tibra' u għandek tubu gastriku, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi li l-mediċina tingħata lilek permezz tat-tubu.

Jekk tiehu GIOTRIF aktar milli support

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement. Jista' jkollok zieda fl-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament u jipprovdi trattament ta' appoġġ.

Jekk tinsa tiehu GIOTRIF

- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha aktar minn 8 sigħat biex tittiehed, hu d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar.
- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha sa 8 sigħat biex tittiehed, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hinjiet regolari tagħhom bhas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli minflok waħda fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu GIOTRIF

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik ricetta għaliha. Jekk ma tiħux din il-medicina skont ir-ricetta tat-tabib, il-kanċer tiegħek jista' jikber mill-ġdid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, GIOTRIF jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn taht. F'xi kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinterrompi t-trattament u jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament:

- **Dijarea** (komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).
Dijarea li ddum aktar minn jumejn jew dijarea aktar severa, tista' twassal għal telf ta' fluwidu (komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10), livell baxx ta' potassium fid-demem (komuni) u aggravar tal-funzjoni tal-kliewi (komuni). Id-dijarea tista' tiġi trattata. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement u ibda trattament adattat kontra d-dijarea kemm jista' jkun malajr. Għandu jkollok medicina kontra d-dijarea disponibbli qabel ma tiehu GIOTRIF.
- **Raxx tal-ġilda** (komuni hafna).
Huwa importanti li tittratta r-raxx kmieni. Għid lit-tabib tiegħek jekk jibda xi raxx. Jekk it-trattament kontra r-raxx ma tkunx qed taħdem u jekk ir-raxx ikun qed isir aktar sever (pereżempju, ikollok tqaxxir jew infafet tal-ġilda), għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatement, għax it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'GIOTRIF. Ir-raxx jista' jsehh jew imur għall-agħar f'żoni tal-ġilda esposti għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża protezzjoni mix-xemx billi tilbes ilbies protettiv u tuża krema ta' protezzjoni mix-xemx.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100) imsejha "mard tal-interstizju tal-pulmun".
Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni.
- **Irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn**
Tista' ssehh irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn (konguntivite/ghajnejn xotti jsehhu b'mod komuni u keratite b'mod mhux komuni). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi f'daqqa jew sintomi li jmorru għall-agħar fl-ghajnejn, bħal uġiġ jew hmura jew ghajnejn xotti.

Jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

L-effetti sekondarji addizzjonali li għejjin għew irrappurtati wkoll:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Feriti u infjammazzjoni fil-ħalq
- Infezzjoni fid-dwiefer
- Tnaqqis fl-aptit
- Ħruġ ta' demm mill-immieher
- Dardir
- Rimettar
- Ħakk
- Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ, ħmura, nefha jew tqaxxir tal-ġilda ta' idejgħ u ta' saqajgħ
- Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase) fit-testijiet tad-demm.
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-bużżieqa tal-awrina flimkien ma' sensazzjonijiet ta' ħruq meta tkun qed tgħaddi l-awrina, u ħtieġa frekwenti u urġenti li tgħaddi l-awrina (ċistite)
- Sensazzjonijiet ta' togħma mhux normali (disġewsja)
- Uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, qrusa fl-istonku
- Infjammazzjoni fix-xufftejn
- Tnaqqis fil-piż
- Immieher inixxi
- Spażmi tal-muskoli
- Deni
- Problemi fid-dwiefer

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Okkorrenza ta' tiċrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek (perforazzjoni gastrointestinali)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (li jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen GIOTRIF

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-borża ż-żgħira u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih GIOTRIF

- Is-sustanza attiva hi afatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), colloidal anhydrous silica (E551), crospovidone tip A, magnesium stearate (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titanium dioxide (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433).

Kif jidher GIOTRIF u l-kontenut tal-pakkett

GIOTRIF 20 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn abjad sa safrani u b'forma tonda. Huma mnaqqxin bil-kodiċi "T20" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti li jkun fihom 1, 2 jew 4 folji perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Kull folja jkun fiha 7×1 pilloli miksija b'rita u hi pakkjata f'borża żgħira tal-aluminju flimkien ma' qartas b'dessikant li m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita afatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF
3. Kif għandek tiehu GIOTRIF
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen GIOTRIF
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża

GIOTRIF huwa medicina li fiha s-sustanza attiva afatinib. Jaħdem billi jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini msejja l-familja ErbB (inkluż EGFR [*epidermal growth factor receptor* (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 u ErbB4). Dawn il-proteini huma involuti fit-tkabbir u fil-firxa ta' ċelluli tal-kanċer, u jistgħu jiġu affettwati minn tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni li jipproduċuhom. Billi timblokka l-attività ta' dawn il-proteini, din il-medicina tista' tinibixxi t-tkabbir u l-firxa ta' ċelluli tal-kanċer.

Din il-medicina tintuża waħedha biex tittratta pazjenti adulti b'tip speċifiku ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar):

- li huwa identifikat permezz ta' bidla (mutazzjoni) fil-ġene għal EGFR. GIOTRIF jista' jingħata b'riċetta lilek bħala l-ewwel trattament tiegħek jew jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.
- tat-tip skwamuż jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF

Tihux GIOTRIF

- jekk inti allergiku għal afatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- jekk inti mara, għandek piż tal-ġisem baxx ta' inqas minn 50 kg jew għandek problemi fil-kliewi. Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn japplikaw għalik, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib għax l-effetti sekondarji jistgħu jkunu aktar qawwija.
- jekk għandek storja medika ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun).
- jekk għandek problemi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tal-fwied. It-trattament b'din il-medicina mhux rakkomandat jekk għandek mard sever tal-fwied.
- jekk għandek storja medika ta' problemi fl-għajnejn bħal għajnejn xotti ħafna, infjammazzjoni

tas-saff trasparenti fin-naħa ta' quddiem tal-għajn (kornea) jew ulċeri li jinvolvu l-parti ta' barra tal-għajn, jew jekk tuża lentijiet talkuntatt (*contact lenses*).

- jekk għandek storja medika ta' problemi tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- jekk tiżviluppa dijarea. It-trattament mal-ewwel sinjali ta' dijarea huwa importanti.
- jekk tiżviluppa raxx tal-ġilda. It-trattament bikri ta' raxx tal-ġilda huwa importanti.
- jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizzju tal-pulmun) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- jekk għandek uġiġħ qawwi fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, jew riġidità jew nefħa addominali, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ticrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk kellek ulċeri gastrointestinali jew mard divertikulari fil-passat, jew jekk qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'mediċini anti-infjammatorji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory drugs*) (użati biex jittrattaw uġiġħ u nefħa) jew sterojdi (użati għall-infjammazzjoni u l-allergiji), għax dan jista' jżid dan ir-riskju.
- jekk tiżviluppa ħmura akuta jew li tmur għall-aġħar u wġiġħ fl-għajn, żieda fid-dmugħ, vista mċajpra u/jew sensitività għad-dawl. Jista' jkollok bżonn ta' trattament urgenti.

Ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Tfal u adolexxenti

GIOTRIF mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti. Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u GIOTRIF

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluzi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, jekk jittieħdu qabel GIOTRIF, il-mediċini li ġejjin jistgħu jzidu l-livelli ta' GIOTRIF fid-demmm u għalhekk ir-riskju ta' effetti sekondarji. Għalhekk, dawn għandhom jittieħdu mbieghda kemm jista' jkun fil-ħin mid-doża ta' GIOTRIF. Dan ifisser preferibbilment 6 sigħat (għal mediċini li jittieħdu darbtejn kuljum) jew 12-il siegħa (għal mediċini li jittieħdu darba kuljum) qabel jew wara GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazole (minbarra fix-xampù), itraconazole, erythromycin, nelfinavir saquinavir – li jintużaw biex jittrattaw tipi differenti ta' infezzjonijiet.
- Verapamil, quinidine, amiodarone – li jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet tal-qalb.
- Cyclosporine A, tacrolimus – mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' GIOTRIF:

- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital – li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-dipressjoni.
- Rifampicin, antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulozi.

Staqsì lit-tabib tiegħek jekk ma tkunx ċerta meta għandek tieħu dawn il-mediċini.

GIOTRIF jista' jżid il-livelli fid-demmm ta' mediċini oħrajn li jinkludu iżda li mhumiex limitati għal:

- Sulfasalazine, li jintuża għat-trattament ta' infjammazzjoni/infezzjoni.
- Rosuvastatin, li jintuża biex ibaxxi l-kolesterol.

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dawn il-mediċini ma' GIOTRIF.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir

tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodi adegwati ta' kontraċezzjoni matul it-trattament, u għal mill-inqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina. Dan għaliex jista' jkun hemm riskju li ssir hsara lit-tarbija mhux imwielda.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed jirċievi din il-mediċina, għandek tgharraf lit-tabib tiegħek immedjament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi miegħek jekk it-trattament għandux jitkompla jew le.

Jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir għax għisemk jista' jkun għadu ma eliminax din il-mediċina għal kollox.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina għax riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sintomi marbuta mat-trattament li jaffettwaw il-vista tiegħek (eż. hmura u/jew irritazzjoni tal-għajnejn, għajnejn xotti, dmugh, sensitività għad-dawl) jew il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi, huwa rakkomandat li ma ssuqx u ma tużax magni sakemm l-effett sekondarju jghaddi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

GIOTRIF fih lactose

Din il-mediċina fiha zokkor li jissejjaħ lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu GIOTRIF

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata hija 40 mg kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta (izid jew inaqqas) id-doża tiegħek skont kemm tittollera tajjeb din il-mediċina.

Meta għandek tieħu GIOTRIF

- Huwa importanti li tieħu din il-mediċina mingħajr ikel
- Hu din il-mediċina mill-inqas siegħa qabel ma tiekol, jew
- Jekk tkun diġà kilt, stenna mill-inqas 3 sigħat qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Hu din il-mediċina darba kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Dan jagħmilha aktar faċli biex tiftakar tieħu din il-mediċina.
- Taqsamx, tomghodx u tfarrakx il-pillola.
- Ibla' l-pillola shiħa flimkien ma' tazza ilma mingħajr gass (*still water*).

GIOTRIF għandu jittiehed mill-ħalq. Jekk ikollok diffikultajiet biex tibra' l-pillola, hollha f'tazza ilma mingħajr gass. M'għandu jintuża l-ebda likwidu iehor. Itfa' l-pillola ġol-ilma mingħajr ma tfarrakha, u kultant hawwad l-ilma għal massimu ta' 15-il minuta sakemm il-pillola tinqasam fi frak żgħir hafna. Ixrob il-likwidu immedjament. Imbagħad erġa' imla t-tazza bl-ilma u ixrobha biex tiżgura li l-mediċina tkun ittiehdet kollha.

Jekk ma tkunx tista' tibra' u għandek tubu gastriku, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi li l-mediċina tingħata lilek permezz tat-tubu.

Jekk tiehu GIOTRIF aktar milli support

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement. Jista' jkollok zieda fl-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament u jipprovdi trattament ta' appoġġ.

Jekk tinsa tiehu GIOTRIF

- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha aktar minn 8 sigħat biex tittiehed, hu d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar.
- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha sa 8 sigħat biex tittiehed, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hinijiet regolari tagħhom bhas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli minflok waħda fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu GIOTRIF

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik ricetta għaliha. Jekk ma tiħux din il-medicina skont ir-ricetta tat-tabib, il-kanċer tiegħek jista' jikber mill-ġdid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, GIOTRIF jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn taht. F'xi kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinterrompi t-trattament u jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament:

- **Dijarea** (komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).
Dijarea li ddum aktar minn jumejn jew dijarea aktar severa, tista' twassal għal telf ta' fluwidu (komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10), livell baxx ta' potassium fid-demem (komuni) u aggravar tal-funzjoni tal-kliewi (komuni). Id-dijarea tista' tigi trattata. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement u ibda trattament adattat kontra d-dijarea kemm jista' jkun malajr. Għandu jkollok medicina kontra d-dijarea disponibbli qabel ma tiehu GIOTRIF.
- **Raxx tal-ġilda** (komuni hafna).
Huwa importanti li tittratta r-raxx kmieni. Għid lit-tabib tiegħek jekk jibda xi raxx. Jekk it-trattament kontra r-raxx ma tkunx qed taħdem u jekk ir-raxx ikun qed isir aktar sever (pereżempju, ikollok tqaxxir jew infafet tal-ġilda), għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatement, għax it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'GIOTRIF. Ir-raxx jista' jsehħ jew imur għall-agħar f'żoni tal-ġilda esposti għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża protezzjoni mix-xemx billi tilbes ilbies protettiv u tuża krema ta' protezzjoni mix-xemx.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100) imsejha "mard tal-interstizju tal-pulmun".
Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni.
- **Irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn**
Tista' ssehħ irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn (konguntivite/ghajnejn xotti jsehħu b'mod komuni u keratite b'mod mhux komuni). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi f'daqqa jew sintomi li jmorru għall-agħar fl-ghajnejn, bħal uġiġ jew hmura jew ghajnejn xotti.

Jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

L-effetti sekondarji addizzjonali li għejjin għew irrappurtati wkoll:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Feriti u infjammazzjoni fil-ħalq
- Infezzjoni fid-dwiefer
- Tnaqqis fl-aptit
- Ħruġ ta' demm mill-immieher
- Dardir
- Rimettar
- Ħakk
- Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ, ħmura, nefha jew tqaxxir tal-ġilda ta' idejk u ta' saqajk
- Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase) fit-testijiet tad-demm.
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-bużżieqa tal-awrina flimkien ma' sensazzjonijiet ta' ħruq meta tkun qed tghaddi l-awrina, u ħtieġa frekwenti u urġenti li tghaddi l-awrina (ċistite)
- Sensazzjonijiet ta' toġhma mhux normali (disġewsja)
- Uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, qrusa fl-istonku
- Infjammazzjoni fix-xufftejn
- Tnaqqis fil-piż
- Immieher inixxi
- Spażmi tal-muskoli
- Deni
- Problemi fid-dwiefer

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Okkorrenza ta' tiċrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek (perforazzjoni gastrointestinali)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (li jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen GIOTRIF

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-borża ż-żgħira u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih GIOTRIF

- Is-sustanza attiva hi afatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), colloidal anhydrous silica (E551), crosopovidone tip A, magnesium stearate (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titanium dioxide (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), indigo carmine (E132) aluminium lake.

Kif jidher GIOTRIF u l-kontenut tal-pakkett

GIOTRIF 30 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn blu skur u b'forma tonda. Huma mnaqqxin bil-kodiċi "T30" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti li jkun fihom 1, 2 jew 4 folji perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Kull folja jkun fiha 7 × 1 pilloli miksija b'rita u hi ppakkjata f'borża żgħira tal-aluminju flimkien ma' qartas b'dessikant li m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita afatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF
3. Kif għandek tiehu GIOTRIF
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen GIOTRIF
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża

GIOTRIF huwa medicina li fiha s-sustanza attiva afatinib. Jaħdem billi jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini msejja l-familja ErbB (inkluż EGFR [*epidermal growth factor receptor* (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 u ErbB4). Dawn il-proteini huma involuti fit-tkabbir u fil-firxa ta' ċelluli tal-kanċer, u jistgħu jiġu affettwati minn tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni li jipproduċuhom. Billi timblokka l-attività ta' dawn il-proteini, din il-medicina tista' tinibixxi t-tkabbir u l-firxa ta' ċelluli tal-kanċer.

Din il-medicina tintuża wahedha biex tittratta pazjenti adulti b'tip speċifiku ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar):

- li huwa identifikat permezz ta' bidla (mutazzjoni) fil-ġene għal EGFR. GIOTRIF jista' jingħata b'riċetta lilek bħala l-ewwel trattament tiegħek jew jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.
- tat-tip skwamuż jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF

Tihux GIOTRIF

- jekk inti allergiku għal afatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- jekk inti mara, għandek piż tal-ġisem baxx ta' inqas minn 50 kg jew għandek problemi fil-kliewi. Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn japplikaw għalik, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib għax l-effetti sekondarji jistgħu jkunu aktar qawwija.
- jekk għandek storja medika ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun).
- jekk għandek problemi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tal-fwied. It-trattament b'din il-medicina mhux rakkomandat jekk għandek mard sever tal-fwied.
- jekk għandek storja medika ta' problemi fl-għajnejn bħal għajnejn xotti ħafna, infjammazzjoni

tas-saff trasparenti fin-naħa ta' quddiem tal-għajn (kornea) jew ulċeri li jinvolvu l-parti ta' barra tal-għajn, jew jekk tuża lentijiet talkuntatt (*contact lenses*).

- jekk għandek storja medika ta' problemi tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- jekk tiżviluppa dijarea. It-trattament mal-ewwel sinjali ta' dijarea huwa importanti.
- jekk tiżviluppa raxx tal-ġilda. It-trattament bikri ta' raxx tal-ġilda huwa importanti.
- jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizzju tal-pulmun) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- jekk għandek uġiġħ qawwi fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, jew riġidità jew nefħa addominali, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ticrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk kellek ulċeri gastrointestinali jew mard divertikulari fil-passat, jew jekk qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'mediċini anti-infjammatorji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory drugs*) (użati biex jittrattaw uġiġħ u nefħa) jew sterojdi (użati għall-infjammazzjoni u l-allergiji), għax dan jista' jżid dan ir-riskju.
- jekk tiżviluppa ħmura akuta jew li tmur għall-aġħar u wġiġħ fl-għajn, żieda fid-dmugh, vista mċajpra u/jew sensitività għad-dawl. Jista' jkollok bżonn ta' trattament urgenti.

Ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Tfal u adolexxenti

GIOTRIF mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti. Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u GIOTRIF

Għid lit-tabib jew lill-ispjżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluzi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, jekk jittieħdu qabel GIOTRIF, il-mediċini li ġejjin jistgħu jzidu l-livelli ta' GIOTRIF fid-demem u għalhekk ir-riskju ta' effetti sekondarji. Għalhekk, dawn għandhom jittieħdu mbiegħda kemm jista' jkun fil-ħin mid-doża ta' GIOTRIF. Dan ifisser preferibbilment 6 sigħat (għal mediċini li jittieħdu darbtejn kuljum) jew 12-il siegħa (għal mediċini li jittieħdu darba kuljum) qabel jew wara GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazole (minbarra fix-xampù), itraconazole, erythromycin, nelfinavir saquinavir – li jintużaw biex jittrattaw tipi differenti ta' infezzjonijiet.
- Verapamil, quinidine, amiodarone – li jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet tal-qalb.
- Cyclosporine A, tacrolimus – mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' GIOTRIF:

- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital – li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-dipressjoni.
- Rifampicin, antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulozi.

Staqsì lit-tabib tiegħek jekk ma tkunx ċerta meta għandek tieħu dawn il-mediċini.

GIOTRIF jista' jżid il-livelli fid-demem ta' mediċini oħrajn li jinkludu iżda li mhumiex limitati għal:

- Sulfasalazine, li jintuża għat-trattament ta' infjammazzjoni/infezzjoni.
- Rosuvastatin, li jintuża biex ibaxxi l-kolesterol.

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dawn il-mediċini ma' GIOTRIF.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir

tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodi adegwati ta' kontraċezzjoni matul it-trattament, u għal mill-inqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina. Dan għaliex jista' jkun hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija mhux imwielta.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed jirċievi din il-mediċina, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi miegħek jekk it-trattament għandux jitkompla jew le.

Jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir għax għisemk jista' jkun għadu ma eliminax din il-mediċina għal kollox.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina għax riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sintomi marbuta mat-trattament li jaffettwaw il-vista tiegħek (eż. ħmura u/jew irritazzjoni tal-għajnejn, għajnejn xotti, dmugh, sensitività għad-dawl) jew il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi, huwa rakkomandat li ma ssuqx u ma tużax magni sakemm l-effett sekondarju jgħaddi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

GIOTRIF fih lactose

Din il-mediċina fiha zokkor li jissejjah lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu GIOTRIF

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata hija 40 mg kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta (izid jew inaqqas) id-doża tiegħek skont kemm tittollera tajjeb din il-mediċina.

Meta għandek tieħu GIOTRIF

- Huwa importanti li tieħu din il-mediċina mingħajr ikel
- Ħu din il-mediċina mill-inqas siegħa qabel ma tiekol, jew
- Jekk tkun diġà kilt, stenna mill-inqas 3 sigħat qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Ħu din il-mediċina darba kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess ħin kuljum. Dan jagħmilha aktar faċli biex tiftakar tieħu din il-mediċina.
- Taqsamx, tomgħodx u tfarrakx il-pillola.
- Ibla' l-pillola shiħa flimkien ma' tazza ilma mingħajr gass (*still water*).

GIOTRIF għandu jittiehed mill-ħalq. Jekk ikollok diffikultajiet biex tibra' l-pillola, hollha f'tazza ilma mingħajr gass. M'għandu jintuża l-ebda likwidu iehor. Itfa' l-pillola għol-ilma mingħajr ma tfarrakha, u kultant ħawwad l-ilma għal massimu ta' 15-il minuta sakemm il-pillola tinqasam fi frak żgħir ħafna. Ixrob il-likwidu immedjatament. Imbagħad erġa' imla t-tazza bl-ilma u ixrobha biex tiżgura li l-mediċina tkun ittiehdet kollha.

Jekk ma tkunx tista' tibra' u għandek tubu gastriku, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi li l-mediċina tingħata lilek permezz tat-tubu.

Jekk tiehu GIOTRIF aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement. Jista' jkollok zieda fl-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament u jipprovdi trattament ta' appoġġ.

Jekk tinsa tiehu GIOTRIF

- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha aktar minn 8 sigħat biex tittiehed, hu d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar.
- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha sa 8 sigħat biex tittiehed, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hinijiet regolari tagħhom bhas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli minflok waħda fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu GIOTRIF

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik ricetta għaliha. Jekk ma tiħux din il-medicina skont ir-ricetta tat-tabib, il-kanċer tiegħek jista' jikber mill-ġdid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, GIOTRIF jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn taht. F'xi kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinterrompi t-trattament u jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament:

- **Dijarea** (komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).
Dijarea li ddum aktar minn jumejn jew dijarea aktar severa, tista' twassal għal telf ta' fluwidu (komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10), livell baxx ta' potassium fid-demem (komuni) u aggravar tal-funzjoni tal-kliewi (komuni). Id-dijarea tista' tiġi trattata. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement u ibda trattament adattat kontra d-dijarea kemm jista' jkun malajr. Għandu jkollok medicina kontra d-dijarea disponibbli qabel ma tiehu GIOTRIF.
- **Raxx tal-ġilda** (komuni hafna).
Huwa importanti li tittratta r-raxx kmieni. Għid lit-tabib tiegħek jekk jibda xi raxx. Jekk it-trattament kontra r-raxx ma tkunx qed taħdem u jekk ir-raxx ikun qed isir aktar sever (pereżempju, ikollok tqaxxir jew infafet tal-ġilda), għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatement, għax it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'GIOTRIF. Ir-raxx jista' jsehh jew imur għall-agħar f'żoni tal-ġilda esposti għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża protezzjoni mix-xemx billi tilbes ilbies protettiv u tuża krema ta' protezzjoni mix-xemx.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100) imsejha "mard tal-interstizju tal-pulmun".
Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni.
- **Irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn**
Tista' ssehh irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn (konguntivite/ghajnejn xotti jsehhu b'mod komuni u keratite b'mod mhux komuni). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi f'daqqa jew sintomi li jmorru għall-agħar fl-ghajnejn, bħal uġiġ jew hmura jew ghajnejn xotti.

Jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

L-effetti sekondarji addizzjonali li għejjin għew irrappurtati wkoll:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Feriti u infjammazzjoni fil-ħalq
- Infezzjoni fid-dwiefer
- Tnaqqis fl-aptit
- Ħruġ ta' demm mill-immieher
- Dardir
- Rimettar
- Ħakk
- Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ, ħmura, nefha jew tqaxxir tal-ġilda ta' idejk u ta' saqajk
- Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase) fit-testijiet tad-demm.
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-bużżieqa tal-awrina flimkien ma' sensazzjonijiet ta' ħruq meta tkun qed tghaddi l-awrina, u ħtieġa frekwenti u urġenti li tghaddi l-awrina (ċistite)
- Sensazzjonijiet ta' toġhma mhux normali (disġewsja)
- Uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, qrusa fl-istonku
- Infjammazzjoni fix-xufftejn
- Tnaqqis fil-piż
- Immieher inixxi
- Spażmi tal-muskoli
- Deni
- Problemi fid-dwiefer

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Okkorrenza ta' tiċrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek (perforazzjoni gastrointestinali)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (li jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen GIOTRIF

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-borża ż-żgħira u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih GIOTRIF

- Is-sustanza attiva hi afatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), colloidal anhydrous silica (E551), crospovidone tip A, magnesium stearate (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titanium dioxide (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), indigo carmine (E132) aluminium lake.

Kif jidher GIOTRIF u l-kontenut tal-pakkett

GIOTRIF 40 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn blu ċar u b'forma tonda. Huma mnaqqxin bil-kodiċi "T40" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti li jkun fihom 1, 2 jew 4 folji perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Kull folja jkun fiha 7 × 1 pilloli miksija b'rita u hi ppakkjata f'borża żgħira tal-aluminju flimkien ma' qartas b'dessikant li m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita afatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF
3. Kif għandek tiehu GIOTRIF
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen GIOTRIF
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu GIOTRIF u għalxiex jintuża

GIOTRIF huwa medicina li fiha s-sustanza attiva afatinib. Jaħdem billi jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini msejja l-familja ErbB (inkluż EGFR [*epidermal growth factor receptor* (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 u ErbB4). Dawn il-proteini huma involuti fit-tkabbir u fil-firxa ta' ċelluli tal-kanċer, u jistgħu jiġu affettwati minn tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni li jipproduċuhom. Billi timblokka l-attività ta' dawn il-proteini, din il-medicina tista' tinibixxi t-tkabbir u l-firxa ta' ċelluli tal-kanċer.

Din il-medicina tintuża wahedha biex tittratta pazjenti adulti b'tip speċifiku ta' kanċer tal-pulmun (kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar):

- li huwa identifikat permezz ta' bidla (mutazzjoni) fil-ġene għal EGFR. GIOTRIF jista' jingħata b'riċetta lilek bħala l-ewwel trattament tiegħek jew jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.
- tat-tip skwamuż jekk it-trattament ta' kimoterapija preċedenti ma kienx suffiċjenti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu GIOTRIF

Tihux GIOTRIF

- jekk inti allergiku għal afatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- jekk inti mara, għandek piż tal-ġisem baxx ta' inqas minn 50 kg jew għandek problemi fil-kliewi. Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn japplikaw għalik, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib għax l-effetti sekondarji jistgħu jkunu aktar qawwija.
- jekk għandek storja medika ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun).
- jekk għandek problemi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tal-fwied. It-trattament b'din il-medicina mhux rakkomandat jekk għandek mard sever tal-fwied.
- jekk għandek storja medika ta' problemi fl-għajnejn bħal għajnejn xotti hafna, infjammazzjoni

tas-saff trasparenti fin-naħa ta' quddiem tal-għajn (kornea) jew ulċeri li jinvolvu l-parti ta' barra tal-għajn, jew jekk tuża lentijiet talkuntatt (*contact lenses*).

- jekk għandek storja medika ta' problemi tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorjak aktar mill-qrib.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- jekk tiżviluppa dijarea. It-trattament mal-ewwel sinjali ta' dijarea huwa importanti.
- jekk tiżviluppa raxx tal-ġilda. It-trattament bikri ta' raxx tal-ġilda huwa importanti.
- jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-pulmun (mard tal-interstizzju tal-pulmun) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- jekk għandek uġiġħ qawwi fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, jew riġidità jew nefħa addominali, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ticrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk kellek ulċeri gastrointestinali jew mard divertikulari fil-passat, jew jekk qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'mediċini anti-infjammatorji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory drugs*) (użati biex jittrattaw uġiġħ u nefħa) jew steroidi (użati għall-infjammazzjoni u l-allergiji), għax dan jista' jżid dan ir-riskju.
- jekk tiżviluppa ħmura akuta jew li tmur għall-aġħar u wġiġħ fl-għajn, żieda fid-dmugh, vista mċajpra u/jew sensitività għad-dawl. Jista' jkollok bżonn ta' trattament urgenti.

Ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Tfal u adolexxenti

GIOTRIF mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti. Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u GIOTRIF

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluzi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, jekk jittieħdu qabel GIOTRIF, il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-livelli ta' GIOTRIF fid-demem u għalhekk ir-riskju ta' effetti sekondarji. Għalhekk, dawn għandhom jittieħdu mbieghda kemm jista' jkun fil-ħin mid-doża ta' GIOTRIF. Dan ifisser preferibbilment 6 sigħat (għal mediċini li jittieħdu darbtejn kuljum) jew 12-il siegħa (għal mediċini li jittieħdu darba kuljum) qabel jew wara GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazole (minbarra fix-xampù), itraconazole, erythromycin, nelfinavir saquinavir – li jintużaw biex jittrattaw tipi differenti ta' infezzjonijiet.
- Verapamil, quinidine, amiodarone – li jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet tal-qalb.
- Cyclosporine A, tacrolimus – mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' GIOTRIF:

- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital – li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-dipressjoni.
- Rifampicin, antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulozi.

Staqsì lit-tabib tiegħek jekk ma tkunx ċerta meta għandek tieħu dawn il-mediċini.

GIOTRIF jista' jżid il-livelli fid-demem ta' mediċini oħrajn li jinkludu iżda li mhumiex limitati għal:

- Sulfasalazine, li jintuża għat-trattament ta' infjammazzjoni/infezzjoni.
- Rosuvastatin, li jintuża biex ibaxxi l-kolesterol.

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dawn il-mediċini ma' GIOTRIF.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir

tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodi adegwati ta' kontraċezzjoni matul it-trattament, u għal mill-inqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina. Dan għaliex jista' jkun hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija mhux imwielda.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed jirċievi din il-mediċina, għandek tgharraf lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi miegħek jekk it-trattament għandux jitkompla jew le.

Jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir għax għisemk jista' jkun għadu ma eliminax din il-mediċina għal kollox.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina għax riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sintomi marbuta mat-trattament li jaffettwaw il-vista tiegħek (eż. ħmura u/jew irritazzjoni tal-għajnejn, għajnejn xotti, dmugh, sensitività għad-dawl) jew il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi, huwa rakkomandat li ma ssuqx u ma tużax magni sakemm l-effett sekondarju jgħaddi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

GIOTRIF fih lactose

Din il-mediċina fiha zokkor li jissejjaħ lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu GIOTRIF

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata hija 40 mg kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta (izid jew inaqqas) id-doża tiegħek skont kemm tittollera tajjeb din il-mediċina.

Meta għandek tieħu GIOTRIF

- Huwa importanti li tieħu din il-mediċina mingħajr ikel
- Hu din il-mediċina mill-inqas siegħa qabel ma tiekol, jew
- Jekk tkun diġà kilt, stenna mill-inqas 3 sigħat qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Hu din il-mediċina darba kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Dan jagħmilha aktar faċli biex tiftakar tieħu din il-mediċina.
- Taqsamx, tomghodx u tfarrakx il-pillola.
- Ibla' l-pillola shiħa flimkien ma' tazza ilma mingħajr gass (*still water*).

GIOTRIF għandu jittiehed mill-ħalq. Jekk ikollok diffikultajiet biex tibra' l-pillola, hollha f'tazza ilma mingħajr gass. M'għandu jintuża l-ebda likwidu iehor. Itfa' l-pillola għol-ilma mingħajr ma tfarrakha, u kultant ħawwad l-ilma għal massimu ta' 15-il minuta sakemm il-pillola tinqasam fi frak żgħir ħafna. Ixrob il-likwidu immedjatament. Imbagħad erġa' imla t-tazza bl-ilma u ixrobha biex tiżgura li l-mediċina tkun ittiehdet kollha.

Jekk ma tkunx tista' tibra' u għandek tubu gastriku, it-tabib tiegħek jista' jissuggerixxi li l-mediċina tingħata lilek permezz tat-tubu.

Jekk tiehu GIOTRIF aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement. Jista' jkollok zieda fl-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament u jipprovdi trattament ta' appoġġ.

Jekk tinsa tiehu GIOTRIF

- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha aktar minn 8 sigħat biex tittiehed, hu d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar.
- Jekk id-doża skedata li jmiss tiegħek ikun baqgħalha sa 8 sigħat biex tittiehed, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hinijiet regolari tagħhom bhas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli minflok waħda fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu GIOTRIF

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik ricetta għaliha. Jekk ma tiħux din il-medicina skont ir-ricetta tat-tabib, il-kanċer tiegħek jista' jikber mill-ġdid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, GIOTRIF jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn taht. F'xi kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinterrompi t-trattament u jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament:

- **Dijarea** (komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).
Dijarea li ddum aktar minn jumejn jew dijarea aktar severa, tista' twassal għal telf ta' fluwidu (komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10), livell baxx ta' potassium fid-demem (komuni) u aggravar tal-funzjoni tal-kliewi (komuni). Id-dijarea tista' tiġi trattata. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement u ibda trattament adattat kontra d-dijarea kemm jista' jkun malajr. Għandu jkollok medicina kontra d-dijarea disponibbli qabel ma tiehu GIOTRIF.
- **Raxx tal-ġilda** (komuni hafna).
Huwa importanti li tittratta r-raxx kmieni. Għid lit-tabib tiegħek jekk jibda xi raxx. Jekk it-trattament kontra r-raxx ma tkunx qed taħdem u jekk ir-raxx ikun qed isir aktar sever (pereżempju, ikollok tqaxxir jew infafet tal-ġilda), għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatement, għax it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'GIOTRIF. Ir-raxx jista' jsehh jew imur għall-agħar f'żoni tal-ġilda esposti għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża protezzjoni mix-xemx billi tilbes ilbies protettiv u tuża krema ta' protezzjoni mix-xemx.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100) imsejha "mard tal-interstizju tal-pulmun".
Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa qtugħ ta' nifs ġdid jew qtugħ ta' nifs li jiggrava f'daqqa, possibbilment flimkien ma' sogħla jew deni.
- **Irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn**
Tista' ssehh irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-ghajnejn (konguntivite/ghajnejn xotti jsehhu b'mod komuni u keratite b'mod mhux komuni). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi f'daqqa jew sintomi li jmorru għall-agħar fl-ghajnejn, bħal uġiġ jew hmura jew ghajnejn xotti.

Jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

L-effetti sekondarji addizzjonali li għejjin għew irrappurtati wkoll:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Feriti u infjammazzjoni fil-ħalq
- Infezzjoni fid-dwiefer
- Tnaqqis fl-aptit
- Ħruġ ta' demm mill-immieher
- Dardir
- Rimettar
- Ħakk
- Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ, ħmura, nefha jew tqaxxir tal-ġilda ta' idejk u ta' saqajk
- Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase) fit-testijiet tad-demm.
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-bużżieqa tal-awrina flimkien ma' sensazzjonijiet ta' ħruq meta tkun qed tghaddi l-awrina, u ħtieġa frekwenti u urġenti li tghaddi l-awrina (ċistite)
- Sensazzjonijiet ta' toġhma mhux normali (disġewsja)
- Uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, qrusa fl-istonku
- Infjammazzjoni fix-xufftejn
- Tnaqqis fil-piż
- Immieher inixxi
- Spażmi tal-muskoli
- Deni
- Problemi fid-dwiefer

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Okkorrenza ta' tiċrita fil-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren tiegħek (perforazzjoni gastrointestinali)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (li jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen GIOTRIF

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-borża ż-żgħira u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih GIOTRIF

- Is-sustanza attiva hi afatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' afatinib (bħala dimaleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), colloidal anhydrous silica (E551), crosopovidone tip A, magnesium stearate (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titanium dioxide (E171), talc (E553b), polysorbate 80 (E433), indigo carmine (E132) aluminium lake.

Kif jidher GIOTRIF u l-kontenut tal-pakkett

GIOTRIF 50 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn blu skur u b'forma ovali. Huma mnaqqxin bil-kodiċi "T50" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

GIOTRIF pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti li jkun fihom 1, 2 jew 4 folji perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Kull folja jkun fiha 7 × 1 pilloli miksija b'rita u hi ppakkjata f'borża żgħira tal-aluminju flimkien ma' qartas b'dessikant li m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.