

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película
GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película
GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película
GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 20 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).

Excipientes com efeito conhecido

Um comprimido revestido por película contém 118 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 30 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).

Excipientes com efeito conhecido

Um comprimido revestido por película contém 176 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 40 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).

Excipientes com efeito conhecido

Um comprimido revestido por película contém 235 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 50 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).

Excipientes com efeito conhecido

Um comprimido revestido por película contém 294 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco a amarelado, redondo, biconvexo e com bordos biselados, gravado com o código “T20” num dos lados e com o logo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, azul escuro, redondo, biconvexo e com bordos biselados, gravado com o código “T30” num dos lados e com o logo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, azul claro, redondo, biconvexo e com bordos biselados, gravado com o código “T40” num dos lados e com o logo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, azul escuro, oval, biconvexo, gravado com o código “T50” num dos lados e com o logo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

GIOTRIF é indicado, em monoterapia, para o tratamento de

- Doentes adultos sem exposição prévia ao TKI (inibidor da tirosina cinase) do Recetor do Fator de Crescimento da Epiderme (EGFR) com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação(ões) ativadora(s) do EGFR;
- Doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático de histologia escamosa com progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com GIOTRIF deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antitumorais.

Antes do início da terapêutica com GIOTRIF deve avaliar-se qual o estado da mutação do EGFR (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia.

Este medicamento deve ser tomado sem alimentos. Não devem ser consumidos alimentos durante, pelo menos, 3 horas antes e uma hora após a toma deste medicamento (ver secções 4.5 e 5.2).

O tratamento com GIOTRIF deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente (ver Tabela 1 abaixo).

Aumento de dose

Pode ser considerado um aumento de dose até um máximo de 50 mg/dia em doentes que toleram uma dose inicial de 40 mg/dia (ou seja, ausência de diarreia, erupção cutânea, estomatite e outras reações adversas com grau CTCAE > 1) no primeiro ciclo de tratamento (21 dias para CPNPC positivo para mutação(ões) do EGFR e 28 dias para CPNPC de histologia escamosa). A dose não deve ser aumentada em qualquer doente que tenha feito anteriormente uma redução de dose. A dose diária máxima é de 50 mg.

Ajuste de dose em caso de reações adversas

Reações adversas sintomáticas (p. ex. diarreia grave/persistente ou reações adversas cutâneas) podem ser controladas com sucesso pela interrupção do tratamento e por reduções de dose ou pela interrupção do tratamento com GIOTRIF, conforme descrito na Tabela 1 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1: Informação de ajuste de dose em caso de reações adversas

CTCAE ^a Reações adversas	Dose recomendada	
	Sem interrupção ^b	Sem ajuste de dose
Grau 2 (prolongada ^c ou intolerável) ou Grau ≥ 3	Interromper até Grau 0/1 ^b	Retomar com redução da dose em decréscimos de 10 mg ^d

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI)

^b Em caso de diarreia devem ser imediatamente tomados medicamentos antidiarreicos (p. ex. loperamida) e em situações de diarreia persistente, a toma destes medicamentos deve ser continuada até cessarem os movimentos de evacuação de fezes soltas.

^c > 48 horas de diarreia e/ou > 7 dias de erupção cutânea

^d Se o doente não conseguir tolerar 20 mg/dia, deve ser considerada a descontinuação permanente de GIOTRIF

Se o doente desenvolver sintomas respiratórios agudos ou o agravamento destes sintomas, deve ponderar-se a possibilidade de Doença Pulmonar Intersticial (DPI), e neste caso, o tratamento deve ser interrompido enquanto a avaliação estiver pendente. Se for diagnosticada DPI, o GIOTRIF deve ser descontinuado e deve iniciar-se tratamento adequado, conforme necessário (ver secção 4.4).

Omissão de dose

Se for esquecida uma dose, esta deve ser tomada no mesmo dia, assim que o doente se lembrar. Contudo, se faltarem menos de 8 horas para a toma da dose seguinte, então a dose que foi esquecida já não deve ser tomada.

Utilização de inibidores da glicoproteína-P (gp-P)

Caso seja necessário tomar inibidores da gp-P, estes devem ser administrados em doses escalonadas, isto é, a dose do inibidor da gp-P deve ser tomada o mais espaçada possível da dose de GIOTRIF. Ou seja, preferencialmente com um intervalo de 6 horas (para inibidores da gp-P tomados duas vezes ao dia) ou de 12 horas (para inibidores da gp-P tomados uma vez ao dia) da toma de GIOTRIF (ver secção 4.5).

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Verificou-se que a exposição ao afatinib era superior em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2). Não são necessários ajustes na dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m²), moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) ou grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²). Deve monitorizar-se os doentes com compromisso renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²) e ajustar a dose de GIOTRIF se houver intolerância. Não se recomenda o tratamento com GIOTRIF em doentes com uma TFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou em diálise.

Doentes com compromisso hepático

A exposição ao afatinib não é significativamente alterada em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B) (ver secção 5.2). Não são necessários ajustes na dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C). O tratamento nesta população não é recomendado (ver secção 4.4.).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de GIOTRIF na população pediátrica para a indicação de CPNPC. O tratamento de crianças ou adolescentes com GIOTRIF não foi suportado por um ensaio clínico conduzido em doentes pediátricos com outras afeções (ver secções 5.1 e 5.2). A segurança e eficácia não foram estabelecidas. Consequentemente, não é recomendado o tratamento de crianças ou adolescentes com este medicamento.

Modo de administração

Este medicamento é para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Se não for possível engolir os comprimidos inteiros, estes podem ser dispersos em, aproximadamente, 100 ml de água potável sem gás. Não devem ser utilizados quaisquer outros líquidos. O comprimido deve ser colocado na água sem ser esmagado e ser agitado ocasionalmente durante 15 minutos até que se divida em partículas muito pequenas. A dispersão deve ser tomada imediatamente. O copo deve ser lavado com aproximadamente 100 ml de água, os quais deverão também ser tomados. A dispersão também pode ser administrada através de uma sonda gástrica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao afatinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado da mutação do EGFR

Para avaliar o estado da mutação do EGFR de um doente, é importante escolher uma metodologia validada e robusta de modo a evitar determinações de falsos negativos ou falsos positivos.

Diarreia

Durante o tratamento com GIOTRIF foi notificada diarreia, incluindo diarreia grave (ver secção 4.8). A diarreia pode resultar em desidratação, com ou sem compromisso renal, o que em situações raras teve resultados fatais. A diarreia ocorre normalmente nas duas primeiras semanas de tratamento. A diarreia de grau 3 ocorre mais frequentemente nas primeiras 6 semanas de tratamento.

O tratamento proativo da diarreia, incluindo hidratação adequada combinada com medicamentos antidiarreicos, especialmente nas primeiras 6 semanas de tratamento, é importante e deve ser iniciado aos primeiros sinais de diarreia. Devem ser utilizados medicamentos antidiarreicos (p. ex. loperamida) e, se necessário, a sua dose deve ser aumentada para a dose recomendada mais elevada. Os doentes devem ter medicamentos antidiarreicos imediatamente disponíveis, para que o tratamento possa ser iniciado aos primeiros sinais de diarreia, devendo ser continuado até que os movimentos de evacuação cessem por um período de 12 horas. Os doentes com diarreia grave podem requerer a interrupção e redução da dose ou a descontinuação da terapêutica com GIOTRIF (ver secção 4.2). Os doentes que fiquem desidratados podem requerer a administração intravenosa de eletrólitos e fluidos.

Acontecimentos adversos cutâneos

Foi notificada erupção cutânea/acne em doentes tratados com este medicamento (ver secção 4.8). Geralmente, a erupção cutânea manifesta-se como erupção cutânea eritematosa e acneiforme ligeira ou moderada, a qual pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. Nos doentes que têm exposição ao sol, é aconselhável o uso de vestuário de proteção e de protetor solar. A intervenção precoce em reações dermatológicas (p. ex. com emolientes, antibióticos) pode facilitar a continuação do tratamento com GIOTRIF. Os doentes com reações cutâneas graves podem também requerer a interrupção temporária da terapêutica, redução da dose (ver secção 4.2), intervenção terapêutica adicional e encaminhamento para um especialista com conhecimento na gestão destes efeitos dermatológicos.

Foram notificadas condições como vesículas, bolhas e esfoliação da pele, incluindo casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O tratamento com este medicamento deve ser interrompido ou descontinuado se o doente desenvolver condições graves de vesículas, bolhas ou esfoliação (ver secção 4.8).

Género feminino, baixo peso corporal e compromisso renal subjacente

Tem sido observada uma maior exposição ao afatinib em doentes do sexo feminino, doentes com baixo peso corporal e naqueles com compromisso renal subjacente (ver secção 5.2). Tal pode resultar num risco aumentado para desenvolver reações adversas, em particular diarreia, erupção cutânea/acne e estomatite. Nos doentes com estes fatores de risco é recomendada uma monitorização intensa.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Houve notificação de reações adversas de DPI ou semelhantes a DPI (tais como infiltração pulmonar, pneumonite, síndrome de desconforto respiratório agudo, alveolite alérgica), incluindo casos fatais, em doentes a receber GIOTRIF para o tratamento do CPNPC. As reações adversas semelhantes a DPI foram notificadas em 0,7% dos doentes tratados com GIOTRIF em todos os ensaios clínicos (incluindo em 0,5% dos doentes com reações adversas semelhantes a DPI de grau CTCAE ≥ 3). Não foram estudados doentes

com história de DPI.

De modo a excluir a DPI, deve ser feita uma avaliação cuidadosa de todos os doentes com início agudo e/ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares (dispneia, tosse, febre). O tratamento com este medicamento deve ser interrompido até à investigação destes sintomas. Se for diagnosticada DPI, o GIOTRIF deve ser permanentemente descontinuado e deve iniciar-se tratamento adequado, conforme necessário (ver secção 4.2).

Compromisso hepático grave

Durante o tratamento com este medicamento, foi notificada falência hepática, incluindo casos fatais, em menos de 1% dos doentes. Nestes doentes, os fatores de confundimento incluíram doença hepática preexistente e/ou comorbilidades associadas com a progressão da doença maligna subjacente. É recomendada a avaliação periódica da função hepática em doentes com doença hepática preexistente. Nos estudos principais, foram observadas elevações de grau 3 da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) em 2,4% (LUX-Lung 3) e 1,6% (LUX-Lung 8) dos doentes com testes hepáticos basais normais, tratados com 40 mg/dia. No LUX-Lung 3, as elevações de grau 3 de ALT/AST foram cerca de 3,5 vezes maiores em doentes com testes hepáticos basais alterados. Não se verificaram elevações de grau 3 de ALT/AST nos doentes com testes hepáticos basais alterados no LUX-Lung 8 (ver secção 4.8). Em doentes que sofram agravamento da função hepática, pode ser necessária a interrupção da dose (ver secção 4.2). Em doentes que desenvolvam compromisso hepático grave durante a toma de GIOTRIF, o tratamento deve ser descontinuado.

Perfurações gastrointestinais

Foi notificada a ocorrência de perfuração gastrointestinal, incluindo desfechos fatais, durante o tratamento com GIOTRIF em 0,2% dos doentes em todos os ensaios clínicos controlados aleatorizados. Na maioria dos casos, a perfuração gastrointestinal foi associada a outros fatores de risco conhecidos, incluindo medicações concomitantes, tais como corticoesteroides, AINEs ou agentes anti-angiogénicos, antecedentes subjacentes de ulceração gastrointestinal, doença diverticular subjacente, idade, ou metástases intestinais nos locais de perfuração. O tratamento deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal durante o tratamento com GIOTRIF.

Queratite

Sintomas como inflamação ocular aguda ou agravamento de inflamação ocular, lacrimação, sensibilidade à luz, visão turva, dor ocular e/ou olho vermelho, devem ser imediatamente referenciados para um oftalmologista. Se for confirmado um diagnóstico de queratite ulcerativa, o tratamento deve ser interrompido ou descontinuado. Se for diagnosticada queratite, os benefícios e os riscos da continuação do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados. Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com história de queratite, queratite ulcerativa ou secura ocular grave. O uso de lentes de contacto é também um fator de risco para queratite e ulceração (ver secção 4.8).

Função ventricular esquerda

Tem sido associada disfunção ventricular esquerda à inibição do HER2. Com base nos dados de ensaios clínicos disponíveis, não há indicação de que este medicamento cause reação adversa na contractilidade cardíaca. No entanto, este medicamento não foi estudado em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) alterada ou em doentes com história de doença cardíaca significativa. Em doentes com fatores de risco cardíacos e naqueles com condições que possam afetar a FEVE, deve ser considerada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE no início e durante o tratamento. Em doentes que desenvolvam sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve ser considerada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE.

Em doentes com uma fração de ejeção abaixo do limite inferior da normalidade da instituição, deve ser considerada uma consulta de cardiologia, bem como a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Interações com a glicoproteína-P (gp-P)

O tratamento concomitante com indutores fortes da gp-P pode diminuir a exposição ao afatinib (ver secção 4.5).

Lactose

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações com sistemas de transporte de fármacos

Efeitos dos inibidores da gp-P e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) no afatinib

Estudos *in vitro* demonstraram que o afatinib é um substrato da gp-P e da BCRP. Quando o ritonavir (200 mg 2 x/dia, durante 3 dias), um inibidor forte da gp-P e da BCRP, foi administrado 1 hora antes de uma dose única de 20 mg de GIOTRIF, a exposição ao afatinib aumentou 48% (área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$)) e 39% (concentração plasmática máxima (C_{max})). Em contrapartida, quando o ritonavir foi administrado em simultâneo ou 6 horas após 40 mg de GIOTRIF, a biodisponibilidade relativa do afatinib foi 119% ($AUC_{0-\infty}$) e 104% (C_{max}), e 111% ($AUC_{0-\infty}$) e 105% (C_{max}), respetivamente. Consequentemente, recomenda-se que na administração de inibidores fortes da gp-P (incluindo, mas não limitados a, ritonavir, ciclosporina A, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrolímus, nelfinavir, saquinavir e amiodarona) sejam usadas doses escalonadas, preferencialmente, 6 a 12 horas afastadas da toma de GIOTRIF (ver secção 4.2).

Efeitos dos indutores da gp-P no afatinib

O tratamento anterior com rifampicina (600 mg 1 x/dia, durante 7 dias), um indutor potente da gp-P, diminuiu a exposição plasmática ao afatinib em 34% ($AUC_{0-\infty}$) e 22% (C_{max}), após a administração de uma dose única de 40 mg de GIOTRIF. Os indutores fortes da gp-P (incluindo, mas não limitados a, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)) podem diminuir a exposição ao afatinib (ver secção 4.4).

Efeitos do afatinib nos substratos da gp-P

Com base em dados *in vitro*, o afatinib é um inibidor moderado da gp-P. Contudo, com base em dados clínicos, é considerado pouco provável que o tratamento com GIOTRIF altere as concentrações plasmáticas de outros substratos da gp-P.

Interações com a BCRP

Estudos *in vitro* indicaram que o afatinib é um substrato e um inibidor do transportador BCRP. O afatinib pode aumentar a biodisponibilidade de substratos da BCRP administrados oralmente (incluindo, mas não limitados a, rosuvastatina e sulfassalazina).

Efeito dos alimentos no afatinib

A administração concomitante de GIOTRIF com uma refeição rica em gorduras resultou numa diminuição significativa da exposição ao afatinib em cerca de 50% relativamente à C_{max} e 39% relativamente à $AUC_{0-\infty}$. Este medicamento não deve ser tomado com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Como medida de precaução, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem em tratamento com GIOTRIF. Devem ser usados métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e, pelo menos, durante 1 mês após a última dose.

Gravidez

Mecanicamente, todos os medicamentos que tenham como alvo o EGFR têm potencial para causar danos fetais. Os estudos em animais com o afatinib não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os estudos em animais não mostraram sinais de teratogenicidade até doses maternas letais, inclusive. As alterações adversas foram restritas a níveis de doses tóxicas. Contudo, a exposição sistémica atingida em animais foi inferior ou semelhante aos níveis observados em doentes (ver secção 5.3).

A quantidade de dados sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. O risco para os humanos é, portanto, desconhecido. Se for usado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto está a tomar, ou após tomar GIOTRIF, deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Os dados farmacocinéticos disponíveis, obtidos em animais, mostraram excreção do afatinib no leite (ver secção 5.3). Com base nestes dados, é provável que o afatinib seja excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o afatinib em humanos. Os dados toxicológicos não clínicos disponíveis mostraram efeitos nos órgãos reprodutores com doses mais altas. Consequentemente, não se pode excluir um possível efeito adverso da terapêutica com este medicamento na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GIOTRIF sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos. Durante o tratamento foram notificadas reações adversas oculares (conjuntivite, olho seco, queratite) em alguns doentes (ver secção 4.8), as quais podem afetar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O tipo de reações adversas (RAMs) estiveram geralmente associadas ao mecanismo de ação do afatinib na inibição do EGFR. O resumo de todas as RAMs é apresentado na Tabela 2. As RAMs mais frequentes foram diarreia e acontecimentos adversos relacionados com a pele (ver secção 4.4), bem como estomatite e paroníquia (ver também Tabelas 3, 4 e 5). No geral, a redução da dose (ver secção 4.2) levou a uma menor frequência das reações adversas mais frequentes.

Nos doentes tratados com GIOTRIF 40 mg uma vez ao dia, houve reduções de dose devido a RAMs em 57% dos doentes no ensaio LUX-Lung 3 e em 25% dos doentes no ensaio LUX-Lung 8. A descontinuação devido a RAMs de diarreia e erupção cutânea/acne foi de 1,3% e 0% no LUX-Lung 3 e de 3,8% e 2,0% no LUX-Lung 8, respetivamente.

Foram notificadas reações adversas semelhantes a DPI em 0,7% dos doentes tratados com afatinib. Foram notificadas condições como vesículas, bolhas e esfoliação da pele, incluindo casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, embora existissem potenciais etiologias alternativas para estes casos (ver secção 4.4).

Lista tabular de reações adversas

Na Tabela 2 estão resumidas as frequências das RAMs a partir de todos os ensaios no CPNPC e da

experiência pós-comercialização, com doses diárias de GIOTRIF de 40 mg ou 50 mg, em monoterapia. Os seguintes termos são usados para classificar as RAMs por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Resumo das RAMs por classe de frequência

Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Paroníquia ¹	Cistite		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Desidratação Hipocaliemia		
Doenças do sistema nervoso		Disgeusia		
Afeções oculares		Conjuntivite Olho seco	Queratite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis	Rinorreia	Doença pulmonar intersticial	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Estomatite ² Náuseas Vômitos	Dispepsia Queilite	Pancreatite Perfuração gastrointestinal	
Afeções hepatobiliares		Aumento da alanina aminotransferase Aumento da aspartato aminotransferase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ³ Dermatite acneiforme ⁴ Prurido ⁵ Pele seca ⁶	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Alterações nas unhas ⁸		Síndrome de Stevens-Johnson ⁷ Necrólise epidérmica tóxica ⁷
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Doenças renais e urinárias		Compromisso renal/ Falência renal		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia		
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso		

¹ Inclui paroníquia, infecção nas unhas, infecção no leito ungueal

² Inclui estomatite, estomatite aftosa, inflamação das mucosas, ulceração da boca, erosão da mucosa oral, erosão das mucosas, ulceração das mucosas

³ Inclui o grupo de termos preferidos de erupção cutânea

⁴ Inclui acne, acne pustular, dermatite acneiforme

⁵ Inclui prurido, prurido generalizado

⁶ Inclui pele seca, pele gretada

⁷ Com base na experiência pós-comercialização

⁸ Inclui alterações nas unhas, onicólise, toxicidade ungueal, onicoclasia, unhas encravadas, psoríase ungueal, onicoptose, descoloração ungueal, distrofia ungueal, unhas estriadas e onicogrifose

Descrição de reações adversas selecionadas

Nas Tabelas 3 e 4 estão resumidas, de acordo com o grau dos Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute* (NCI-CTC), as RAMs muito frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes tratados com GIOTRIF, nos ensaios LUX-Lung 3 e LUX-Lung 7.

Tabela 3: RAMs muito frequentes no ensaio LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/dia) N = 229			Pemetrexedo/ Cisplatina N = 111		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
Grau dos NCI-CTC						
Termo preferido do MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infeções e infestações</i>						
Paroníquia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do apetite	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Estomatite ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Queilite	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acneiforme ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Pele seca ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurido ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>						
Diminuição de peso	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Inclui paroníquia, infecção nas unhas, infecção no leito ungueal

² Inclui estomatite, estomatite aftosa, inflamação das mucosas, ulceração da boca, erosão da mucosa oral, erosão das mucosas, ulceração das mucosas

³ Inclui o grupo de termos preferidos de erupção cutânea

⁴ Inclui acne, acne pustular, dermatite acneiforme

⁵ Inclui pele seca, pele gretada

⁶ Inclui prurido, prurido generalizado

Tabela 4: RAMs muito frequentes no ensaio LUX-Lung 7

Grau dos NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/dia) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Qualquer Grau	3	4	Qualquer Grau	3	4
Termo preferido do MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infeções e infestações</i>						
Paroníquia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistite ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do apetite	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipocaliemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Rinorreia ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Estomatite ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Náuseas	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vómitos	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Afeções hepáticas</i>						
Aumento da alanina aminotransferase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Pele seca	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurido ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatite acneiforme ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Pirexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>						
Diminuição de peso	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Inclui paroníquia, infecção nas unhas, infecção no leito ungueal

² Inclui cistite, infecção das vias urinárias

³ Inclui hipocaliemia, diminuição do potássio no sangue

⁴ Inclui rinorreia, inflamação nasal

⁵ Inclui estomatite, estomatite aftosa, inflamação das mucosas, ulceração da boca, erosão das mucosas

⁶ Inclui o grupo de termos preferidos de erupção cutânea

⁷ Inclui prurido, prurido generalizado

⁸ Inclui dermatite acneiforme, acne

Alterações nos testes da função hepática

Foram observadas alterações nos testes da função hepática (incluindo aumento da ALT e da AST) em doentes a receber GIOTRIF 40 mg. Estes aumentos foram em geral transitórios e não levaram a descontinuação. Em < 8% dos doentes tratados com este medicamento, ocorreram aumentos da ALT de grau 2 (> 2,5 a 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN)). Em < 4% dos doentes tratados com GIOTRIF, ocorreram aumentos da ALT de grau 3 (> 5,0 a 20,0 vezes o LSN) (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas

Na Tabela 5 estão resumidas, de acordo com o grau dos Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute* (NCI-CTC), as RAMs muito frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes

tratados com GIOTRIF no ensaio LUX-Lung 8.

Tabela 5: RAMs muito frequentes no ensaio LUX-Lung 8*

Grau dos NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/dia) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
Termo preferido do MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infeções e infestações</i>						
Paroníquia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do apetite	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Estomatite ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Náuseas	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatite acneiforme ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Indicativa da frequência de doentes com todos os AAs com causalidade definida

¹ Inclui paroníquia, infeção nas unhas, infeção no leito ungueal

² Inclui estomatite, estomatite aftosa, inflamação das mucosas, ulceração da boca, erosão da mucosa oral, erosão das mucosas, ulceração das mucosas

³ Inclui o grupo de termos preferidos de erupção cutânea

⁴ Inclui acne, acne pustular, dermatite acneiforme

Alterações nos testes da função hepática

Foram observadas alterações nos testes da função hepática (incluindo aumento da ALT e da AST) em doentes a receber GIOTRIF 40 mg. Estes aumentos foram em geral transitórios e não levaram a descontinuação. No tratamento com GIOTRIF, ocorreram aumentos da ALT de grau 2 em 1% dos doentes e aumentos da ALT de grau 3 em 0,8% dos doentes (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As doses mais elevadas de afatinib estudadas num número limitado de doentes, em ensaios clínicos de fase I, foram 160 mg uma vez ao dia, durante 3 dias, e 100 mg uma vez ao dia, durante 2 semanas. As reações adversas observadas com estas doses foram principalmente dermatológicas (erupção cutânea/acne) e acontecimentos gastrointestinais (especialmente diarreia). A sobredosagem em 2 adolescentes saudáveis, que envolveu a ingestão de 360 mg de afatinib por cada um (como parte da ingestão de uma mistura de fármacos), esteve associada a acontecimentos adversos como náuseas, vômitos, astenia, tonturas, dor de cabeça, dor abdominal e aumento da amilase (< 1,5 vezes o LSN). Ambos os indivíduos recuperaram destes acontecimentos adversos.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com este medicamento. Em casos de suspeita de sobredosagem, GIOTRIF deve ser suspenso e deve iniciar-se tratamento de suporte.

Se indicado, a eliminação do afatinib não absorvido pode ser conseguida por emese ou lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EB03

Mecanismo de ação

O afatinib é um potente e seletivo inibidor irreversível da família ErbB. O afatinib liga-se covalentemente e bloqueia de modo irreversível a sinalização de todos os homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

Efeitos farmacodinâmicos

A sinalização aberrante do ErbB desencadeada por mutações no recetor, e/ou amplificação, e/ou sobreexpressão do ligando do recetor, contribui para o fenotipo maligno. A mutação no EGFR define um subtipo molecular distinto de cancro do pulmão.

Em modelos de doença não clínicos com desregulação da via do ErbB, o afatinib, como agente único, bloqueia efetivamente a sinalização do recetor ErbB, resultando na inibição do crescimento do tumor ou na regressão do tumor. São particularmente sensíveis ao tratamento com afatinib em ambientes não clínicos e clínicos, os tumores de CPNPC com mutações ativadoras do EGFR frequentes (Del 19, L858R) e várias mutações do EGFR menos frequentes no exão 18 (G719X) e exão 21 (L861Q). Foi observada atividade não clínica e/ou clínica limitada em tumores de CPNPC com mutações de inserção no exão 20.

A aquisição de uma mutação T790M secundária é um mecanismo importante da resistência adquirida ao afatinib, e a dosagem genética do alelo que contém T790M está correlacionada com o grau de resistência *in vitro*. A mutação T790M encontra-se em cerca de 50% dos tumores dos doentes com evolução da doença sob tratamento com afatinib, pelo que os TKI-EGFR dirigidos à mutação T790M podem ser considerados como opção de tratamento subsequente. Outros potenciais mecanismos de resistência ao afatinib foram sugeridos na fase pré-clínica, e a amplificação do gene MET foi observada clinicamente.

Eficácia e segurança clínicas

GIOTRIF em doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) com mutações do EGFR

LUX-Lung 3

A eficácia e a segurança de GIOTRIF, como tratamento de primeira linha, em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático (estádio IIIB ou IV), com mutação positiva do EGFR, foram avaliadas num ensaio clínico global, aberto, aleatorizado e multicêntrico. Os doentes foram selecionados com base na presença de 29 diferentes mutações do EGFR, utilizando um método baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para Giotrif 40 mg uma vez ao dia ou para pemetrexedo/cisplatina, até 6 ciclos de tratamento. Entre os doentes aleatorizados, 65% eram do sexo feminino, a mediana da idade foi de 61 anos, o estado de desempenho inicial de acordo com a escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) foi de 0 (39%) ou 1 (61%), 26% eram caucasianos e 72% asiáticos. 89% dos doentes possuíam mutações frequentes do EGFR (Del 19 ou L858R).

O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS) por revisão independente; os objetivos secundários incluíram a sobrevida global e a taxa de resposta objetiva. No momento da análise, em 14 de novembro de 2013, 176 doentes (76,5%) no grupo do afatinib e 70 doentes (60,9%) no grupo da quimioterapia sofreram um acontecimento que contribuiu para a análise de PFS, ou seja, progressão da doença determinada por revisão central independente ou morte. Os resultados da eficácia estão resumidos na Figura 1, Tabelas 6 e 7.

LUX-Lung 6

A eficácia e a segurança de GIOTRIF em doentes de origem asiática com adenocarcinoma do pulmão localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR de Estádio IIIB/IV foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico e aberto. Tal como nos doentes do LUX-Lung 3, nos doentes com CPCLP não tratado anteriormente foram rastreadas mutações do EGFR utilizando o TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, (Qiagen Manchester Ltd). Entre os doentes aleatorizados, 65% eram do sexo feminino, a mediana da idade foi de 58 anos e todos os doentes eram de origem asiática. Os doentes com mutações frequentes do EGFR representaram 89% da população do estudo.

O objetivo primário foi o PFS, avaliado por revisão central independente; os objetivos secundários incluíram a sobrevida global (OS) e a taxa de resposta objetiva (ORR).

Ambos os ensaios clínicos demonstraram uma melhoria significativa da PFS nos doentes positivos para a mutação do EGFR tratados com GIOTRIF quando comparados com o tratamento com quimioterapia. Os resultados da eficácia estão resumidos na Figura 1 (LUX-Lung 3) e Tabelas 6 e 7 (LUX-Lung 3 e 6). A Tabela 7 indica os resultados nos subgrupos de doentes com duas mutações do EGFR frequentes - Del 19 e L858R.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a PFS por revisão independente, por grupo de tratamento, no ensaio LUX-Lung 3 (População global)

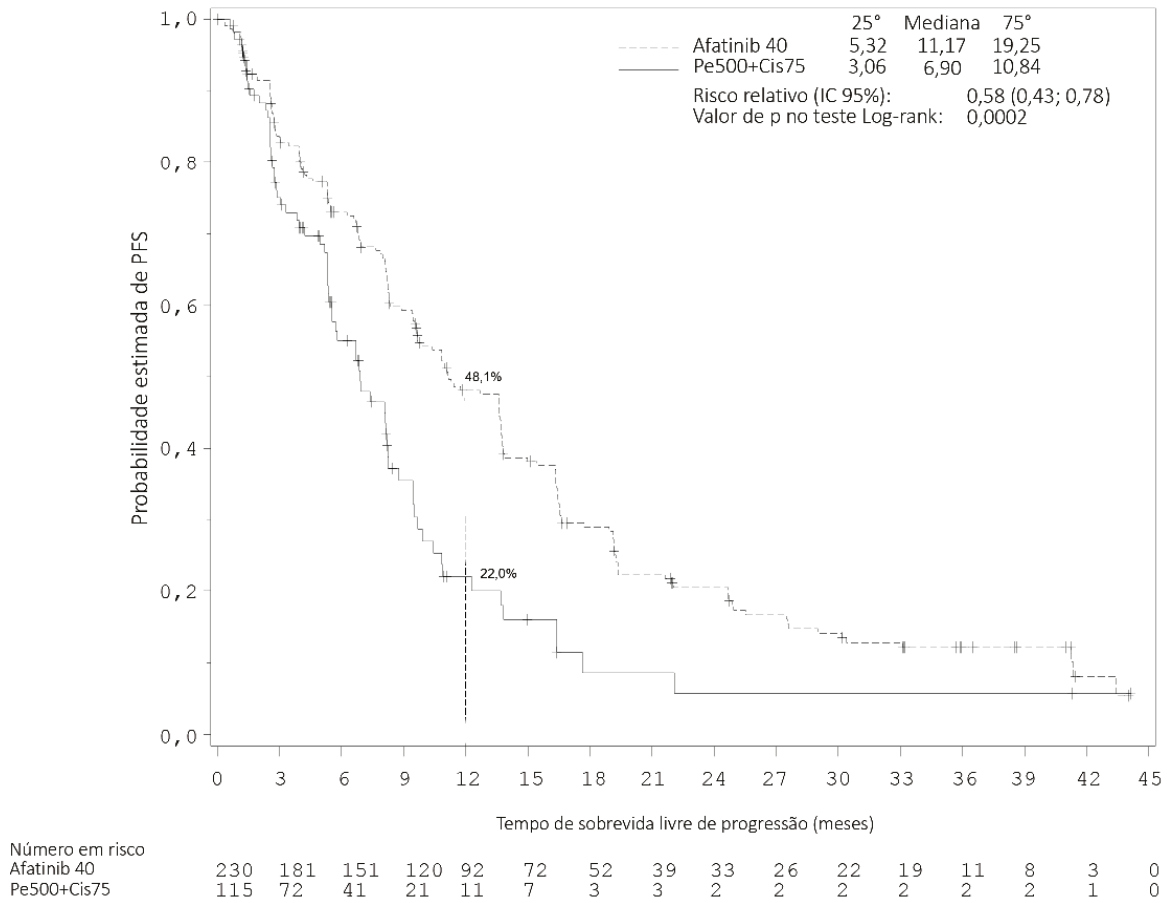


Tabela 6: Resultados da eficácia de GIOTRIF vs. pemetrexedo/cisplatina (LUX-Lung 3) e gemcitabina/cisplatina (LUX-Lung 6) (revisão independente)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexedo/Cisplatina (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabina/ Cisplatina (N = 122)
Sobrevida livre de progressão Meses (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Valor de p ¹	0,0002		< 0,0001	
Taxa de PFS a 1 ano	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Taxa de Resposta Objetiva (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Razão de Probabilidade (OR) (IC 95%)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Valor de p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevida global (OS) Meses (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Valor de p ¹	0,3850		0,6137	

¹ valor de p para a PFS/OS baseado no teste estratificado log-rank; valor de p para a Taxa de Resposta Objetiva baseado em regressão logística

² CR=resposta completa; PR=resposta parcial

Tabela 7: Resultados da eficácia da PFS e OS para GIOTRIF vs. pemetrexedo/cisplatina (LUX-Lung 3) e gemcitabina/cisplatina (LUX-Lung 6) nos subgrupos de mutação do EGFR pré-definidos Del 19 e L858R (revisão independente)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexedo/ Cisplatina (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabina/ Cisplatina (N = 62)
Del 19				
Sobrevida livre de progressão Meses (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Valor de p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevida global (OS) Meses (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Valor de p ¹	0,0015		0,0229	
L858R				
Sobrevida livre de progressão Meses (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Valor de p ¹	0,2191		< 0,0001	
Sobrevida global (OS) Meses (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Risco Relativo (HR) (IC 95%)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Valor de p ¹	0,2919		0,3432	

¹ valor de p para a PFS/OS baseado no teste estratificado log-rank

No subgrupo pré-definido de mutações frequentes (combinação de Del 19, L858R) para GIOTRIF e quimioterapia, a PFS mediana foi de 13,6 meses vs. 6,9 meses (HR 0,48; IC 95% 0,35-0,66; p < 0,0001; N = 307) no LUX-Lung 3 e de 11,0 meses vs. 5,6 meses (HR 0,24; IC 95% 0,17-0,35; p < 0,0001; N = 324) no LUX-Lung 6, respetivamente.

O benefício na PFS foi acompanhado por uma melhoria nos sintomas relacionados com a doença e atraso no tempo de agravamento (ver Tabela 8). As pontuações médias, ao longo do tempo, para a qualidade de vida global, estado de saúde global e funcionamento físico, comportamental, cognitivo, social e emocional foram significativamente melhores com GIOTRIF.

Tabela 8: Resultados nos sintomas para GIOTRIF vs. quimioterapia nos ensaios clínicos LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Tosse	Dispneia	Dor
% de doentes que melhoraram ^a	67% vs. 60%; p = 0,2133	65% vs. 50%; p = 0,0078	60% vs. 48%; p = 0,0427
Atraso no tempo mediano até ao agravamento (meses) _{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		
	Tosse	Dispneia	Dor
% de doentes que melhoraram ^a	76% vs. 55%; p = 0,0003	71% vs. 48%; p < 0,0001	65% vs. 47%; p = 0,0017
Atraso no tempo mediano até ao agravamento (meses) _{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 valores apresentados para GIOTRIF vs. quimioterapia; valor de p baseado em regressão logística

^b valor de p para tempo até agravamento baseado no teste estratificado log-rank

LUX-Lung 2

O LUX-Lung 2 foi um ensaio de Fase II, de braço único, em 129 doentes sem exposição prévia a EGFR-TKI com adenocarcinoma pulmonar de estágio IIIB ou IV com mutações no EGFR. Os doentes foram incluídos em terapêutica de primeira linha (N = 61) ou segunda linha (N = 68) (isto é, após falência de um regime de quimioterapia anterior). Em 61 doentes tratados em primeira linha, a ORR confirmada foi de 65,6% e a taxa de controlo da doença (DCR) foi de 86,9%, por revisão independente. A PFS foi de 12,0 meses, por revisão independente. A eficácia foi igualmente elevada no grupo de doentes que tinha recebido anteriormente quimioterapia (N = 68; ORR - 57,4%; PFS mediana por revisão independente - 8 meses). A OS mediana, atualizada para primeira e segunda linha, foi de 31,7 meses e 23,6 meses, respetivamente.

LUX-Lung 7

O LUX-Lung 7 é um ensaio aleatorizado, global e aberto de Fase IIb que investiga a eficácia e a segurança de GIOTRIF em doentes com adenocarcinoma pulmonar localmente avançado ou metastático (estádio IIIB ou IV) com mutações no EGFR no contexto de primeira linha. Efetuou-se a seleção dos doentes com base na presença de mutações ativantes do EGFR (Del 19 e/ou L858R) utilizando o kit TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR, Qiagen Manchester Ltd. Os doentes (N = 319) foram aleatorizado numa razão de 1:1 para tratamento com GIOTRIF[®] 40 mg por via oral, uma vez por dia, (N = 160) ou gefitinib 250 mg por via oral, uma vez por dia (N = 159). A aleatorização foi estratificada segundo o tipo de mutação do EGFR (Del 19; L858R) e a presença de metástases cerebrais (sim; não).

Dos doentes aleatorizados, 62% eram mulheres, a mediana da idade era 63 anos, 16% dos doentes apresentavam metástases cerebrais, o estado de desempenho inicial de acordo com a escala ECOG era de 0 (31%) ou 1 (69%), 57% eram asiáticos e 43% eram não asiáticos. Os doentes apresentavam uma amostra tumoral com uma mutação do EGFR categorizada como deleção do exão 19 (59%) ou substituições no exão 21 L858R (42%).

Os objetivos co-primários foram PFS, avaliada por revisão independente, e OS. Os objetivos secundários foram ORR e DCR. Em comparação com o gefitinib, GIOTRIF melhorou significativamente a PFS e a

ORR em doentes com mutação do EGFR. Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados da eficácia de GIOTRIF vs. gefitinib (LUX-Lung 7) com base na análise primária desde agosto de 2015

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Risco relativo/ Razão de probabilidade (IC 95%) valor de p²
Mediana da PFS (meses), População global do ensaio	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Taxa de PFS aos 18 meses	27%	15%	
Taxa de PFS aos 24 meses	18%	8%	
Mediana da OS (meses)¹, População global do ensaio	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Vivos aos 18 meses	71%	67%	
Vivos aos 24 meses	61%	51%	
Taxa de resposta objetiva (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ Resultados para a OS com base na análise primária da OS em Abril de 2016, com frequências de acontecimentos de 109 (68,1%) e 117 (73,6%) nos grupos de GIOTRIF e gefitinib, respetivamente

² valor de p para a PFS/OS com base no teste log-rank estratificado; valor de p para a Taxa de Resposta Objetiva com base em regressão logística estratificada

³ CR=Resposta Completa; PR = Resposta Parcial

O risco relativo para a PFS nos doentes com as mutações DEL 19 e L858R foi de 0,76 (IC 95% [0,55, 1,06]; p = 0,1071), e 0,71 (IC 95% [0,47; 1,06]; p = 0,0856) respetivamente para afatinib vs. gefitinib.

Análise da eficácia de GIOTRIF em doentes sem exposição prévia a EGFR-TKI com tumores com as mutações raras do EGFR (LUX-Lung 2, 3 e 6)

Em três ensaios clínicos de GIOTRIF com genotipagem prospetiva do tumor (ensaio de Fase 3 LUX-Lung 3 e 6, e ensaio de Fase 2 LUX-Lung 2 de braço único), efetuou-se uma análise dos dados de um total de 75 doentes sem exposição prévia ao TKI, com adenocarcinomas pulmonares avançados (estádio IIIb–IV) com mutações raras do EGFR, que foram definidas como todas as mutações com exceção de Del 19 e L858R. Os doentes foram tratados com GIOTRIF 40 mg (nos três ensaios) ou com 50 mg (LUX-Lung 2) por via oral, uma vez por dia.

Nos doentes com tumores com as mutações G719X (N = 18), L861Q (N = 16) ou com a mutação de substituição S768I (N = 8), a ORR confirmada foi de 72,2%; 56,3%; 75,0%, respetivamente, e a duração mediana da resposta foi de 13,2 meses, 12,9 meses e 26,3 meses, respetivamente.

Nos doentes com tumores com inserções do exão 20 (N = 23), a ORR confirmada foi de 8,7% e a duração mediana da resposta foi de 7,1 meses. Nos doentes com tumores com as mutações T790M *de novo* (N = 14), a ORR confirmada foi de 14,3% e a duração mediana da resposta foi de 8,3 meses.

GIOTRIF em doentes com CPNPC de histologia escamosa

A segurança e a eficácia de GIOTRIF como tratamento de segunda linha em doentes com CPNPC avançado de histologia escamosa foram investigadas no ensaio global de Fase III, aleatorizado e aberto,

LUX-Lung 8. Os doentes tratados em contexto de primeira linha, com pelo menos 4 ciclos de tratamento à base de platina, foram depois aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber uma dose diária de GIOTRIF de 40 mg ou erlotinib 150 mg até à progressão. Foi realizada estratificação por raça (asiáticos orientais vs. não asiáticos orientais). O objetivo primário foi a PFS, tendo a OS sido o principal objetivo secundário. Outros objetivos secundários incluíram a ORR, a DCR, a variação do tamanho do tumor e a HRQOL.

Entre os 795 doentes aleatorizados, a maioria era do sexo masculino (84%), raça branca (73%), fumadores ou ex-fumadores (95%) e com pontuação basal de estado de desempenho do ECOG de 1 (67%) e 0 (33%). O tratamento de segunda linha com GIOTRIF melhorou significativamente a PFS e a OS dos doentes com CPNPC de histologia escamosa, em comparação com o erlotinib. Os resultados da eficácia no momento da análise primária da OS, que incluem todos os doentes aleatorizados, encontram-se resumidos na Figura 2 e na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados da eficácia para GIOTRIF vs. erlotinib no LUX-Lung 8, com base na análise primária da OS, que incluiu todos os doentes aleatorizados

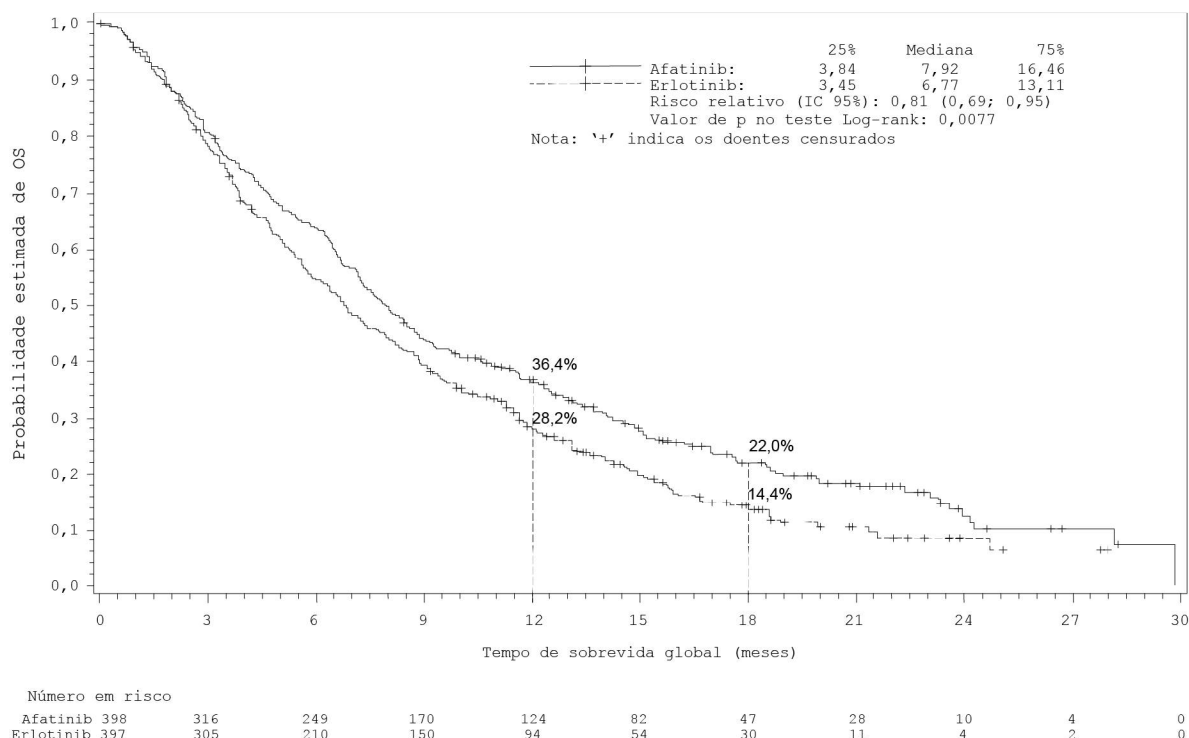
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (n = 397)	Risco Relativo/ Razão de Probabilidade (IC 95%)	Valor de p²
PFS Meses (mediana)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS Meses (mediana)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Vivos aos 12 meses	36,4%	28,2%		
Vivos aos 18 meses	22,0%	14,4%		
Taxa de Resposta Objetiva (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Duração da resposta Meses (mediana)	7,29	3,71		

¹ CR=resposta completa; PR=resposta parcial

² valor de p para a PFS/OS baseado no teste estratificado log-rank; valor de p para a Taxa de Resposta Objetiva baseado em regressão logística

O risco relativo geral referente à sobrevida nos doentes com idade < 65 anos foi de 0,68 (IC 95% 0,55; 0,85) e nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos foi de 0,95 (IC 95% 0,76; 1,19).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para a OS, por grupo de tratamento, no LUX-Lung 8



Os benefícios em termos de PFS foram acompanhados por uma melhoria dos sintomas relacionados com a doença e por um aumento do tempo até ao agravamento (ver Tabela 11).

Tabela 11: Resultados dos sintomas com GIOTRIF vs. erlotinib no ensaio LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Tosse	Dispneia	Dor
% doentes que melhoraram^{a, c}	43% vs. 35%; p = 0,0294	51% vs. 44%; p = 0,0605	40% vs. 39%; p = 0,7752
Aumento do tempo até ao agravamento (meses)^{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 valores apresentados para GIOTRIF vs. erlotinib, valor de p baseado em regressão logística

^b valor de p do tempo até ao agravamento baseado num teste de log-rank estratificado

^c os valores de p não foram ajustados por multiplicidade

A eficácia em tumores negativos para o EGFR não foi estabelecida.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com este medicamento em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações do CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). Contudo, o desenvolvimento pediátrico foi conduzido em doentes pediátricos com outras afeções.

Um ensaio de fase I/II, multicêntrico, aberto, de escalonamento da dose avaliou a segurança e a eficácia de GIOTRIF em doentes pediátricos com 2 a menos de 18 anos de idade, com tumores neuroectodérmicos recorrentes/refratários, rabdomiossarcoma e/ou outros tumores sólidos com desregulação conhecida da via de sinalização das ErbB, independentemente da histologia do tumor. Um total de 17 doentes foi tratado na

parte do ensaio para determinação da dose. Na parte de expansão da dose máxima tolerada (DMT) do ensaio, 39 doentes selecionados em função dos biomarcadores para a desregulação da via de sinalização das ErbB receberam GIOTRIF numa dose de 18 mg/m²/dia. Nesta parte de expansão, não se observaram respostas objetivas em 38 doentes, incluindo 6 doentes com glioma refratário de alto grau (HGG), 4 doentes com glioma pontino intrínseco difuso (DIPG), 8 doentes com ependimoma e 20 doentes com outras histologias. Um doente com um tumor neuro-glial do cérebro com um gene de fusão CLIP2-EGFR teve uma resposta parcial confirmada (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). O perfil de reações adversas de GIOTRIF em doentes pediátricos foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de GIOTRIF, a C_{max} do afatinib foi observada aproximadamente 2 a 5 horas após a toma. No intervalo de doses de 20 mg a 50 mg de GIOTRIF, os valores da C_{max} e da $AUC_{0-\infty}$ aumentaram ligeiramente mais, relativamente ao que seria um aumento proporcional. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a exposição sistémica ao afatinib diminuiu em 50% (C_{max}) e 39% ($AUC_{0-\infty}$), comparativamente à administração em jejum. Com base em dados de farmacocinética populacional, derivados de ensaios clínicos em vários tipos de tumores, foi observada uma redução média de 26% na $AUC_{\tau,ss}$, quando foram consumidos alimentos até 3 horas antes ou 1 hora após a toma de GIOTRIF. Consequentemente, não devem ser consumidos alimentos durante, pelo menos, 3 horas antes e 1 hora após a toma de GIOTRIF (ver secções 4.2 e 4.5).

Distribuição

In vitro a ligação do afatinib às proteínas plasmáticas humanas é de, aproximadamente, 95%. O afatinib liga-se quer não covalentemente (ligação tradicional às proteínas) quer covalentemente às proteínas.

Biotransformação

In vivo as reações metabólicas catalizadas por enzimas têm um papel negligenciável no afatinib. Os aductos covalentes com proteínas foram os principais metabolitos do afatinib em circulação.

Eliminação

Nos seres humanos, a excreção do afatinib é feita principalmente por via fecal. Após administração de uma solução oral de 15 mg de afatinib, 85,4% da dose foi recuperada nas fezes e 4,3% na urina. O afatinib, como composto inalterado, contribuiu para 88% da dose recuperada. O afatinib é eliminado com uma semivida efetiva de, aproximadamente, 37 horas. Assim, as concentrações plasmáticas de afatinib no estado estacionário foram atingidas no período de 8 dias de doses múltiplas de afatinib, resultando numa acumulação de 2,77 vezes ($AUC_{0-\infty}$) e 2,11 vezes (C_{max}). Nos doentes tratados com afatinib durante mais de 6 meses, foi estimada uma semivida terminal de 344 h.

Populações especiais

Compromisso renal

Após uma dose única de afatinib, menos de 5% da dose é excretada através dos rins. A exposição ao afatinib em indivíduos com compromisso renal foi comparada com a de voluntários saudáveis após uma dose única de 40 mg de GIOTRIF. Os indivíduos com compromisso renal moderado ($n = 8$; TFG_e 30-59 ml/min/1,73 m², de acordo com a fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal [MDRD]) apresentaram uma exposição de 101% (C_{max}) e de 122% (AUC_{0-tz}) em comparação com os controlos saudáveis. Os indivíduos com compromisso renal grave ($n = 8$; TFG_e 15-29 ml/min/1,73 m², de acordo com a fórmula de MDRD) apresentaram uma exposição de 122% (C_{max}) e de 150% (AUC_{0-tz}) em comparação com os controlos saudáveis. Com base neste ensaio e na análise de dados de farmacocinética populacional retirados de ensaios clínicos em vários tipos de tumor, conclui-se que não são necessários ajustes da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro (TFG_e 60-89 ml/min/1,73 m²),

moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) ou grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²), embora os doentes com compromisso renal grave devam ser monitorizados (ver “Análise farmacocinética populacional em populações especiais” abaixo e na secção 4.2). GIOTRIF não foi estudado em doentes com uma TFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou em diálise.

Compromisso hepático

O afatinib é eliminado maioritariamente por excreção biliar/fecal. Após uma dose única de 50 mg de GIOTRIF, os indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B) tiveram uma exposição semelhante, quando comparados com voluntários saudáveis. Tal é consistente com os dados de farmacocinética populacional obtidos de ensaios clínicos em vários tipos de tumores (ver abaixo “Análise farmacocinética populacional em populações especiais”). Não parecem ser necessários ajustes na dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2). A farmacocinética do afatinib não foi estudada em doentes com disfunção hepática grave (Child Pugh C) (ver secção 4.4).

Análise farmacocinética populacional em populações especiais

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional em 927 doentes com cancro (764 com CPNPC) a receberem GIOTRIF em monoterapia. Não foram considerados necessários ajustes na dose inicial para qualquer das seguintes covariáveis testadas.

Idade

Não foi observado qualquer impacto significativo da idade (intervalo: 28 anos - 87 anos) na farmacocinética do afatinib.

Peso corporal

A exposição plasmática (AUC_{τ,ss}) aumentou cerca de 26% num doente com 42 kg (percentil 2,5^o) e diminuiu cerca de 22% num doente com 95 kg (percentil 97,5^o), em relação a um doente com 62 kg (peso corporal mediano dos doentes na população total de doentes).

Género

Os doentes do sexo feminino tiveram exposições plasmáticas 15% superiores (AUC_{τ,ss}, corrigida pelo peso corporal) às dos doentes do sexo masculino.

Raça

A raça não teve qualquer efeito na farmacocinética do afatinib, com base numa análise farmacocinética populacional, incluindo doentes asiáticos, caucasianos ou negros. Os dados dos grupos de raça negra foram limitados.

Compromisso renal

A exposição ao afatinib aumentou moderadamente com a diminuição da depuração da creatinina (ClCr, calculada de acordo com a fórmula de Cockcroft Gault). Ou seja, num doente com uma ClCr de 60 ml/min ou 30 ml/min, a exposição (AUC_{τ,ss}) ao afatinib aumentou 13% e 42%, respetivamente, e num doente com uma ClCr de 90 ml/min ou 120 ml/min diminuiu 6% e 20%, respetivamente, em comparação com um doente com uma ClCr de 79 ml/min (ClCr mediana dos doentes na população total de doentes analisada).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, identificados através de resultados hepáticos alterados, não foram correlacionados com qualquer alteração significativa na exposição ao afatinib. Os dados disponíveis para o compromisso hepático moderado a grave são limitados.

Outros fatores característicos do doente/fatores intrínsecos

Outros fatores característicos do doente/fatores intrínsecos que tiveram impacto significativo na exposição ao afatinib foram: pontuação do desempenho de acordo com a escala ECOG, níveis de lactato

desidrogenase, níveis de fosfatase alcalina e proteína total. A dimensão dos efeitos individuais destas covariáveis foi considerada clinicamente não relevante. Não tiveram impacto significativo na farmacocinética do afatinib, a história de tabagismo, o consumo de álcool (dados limitados) ou a presença de metástases hepáticas.

População pediátrica

Após a administração de 18 mg/m² de afatinib, a exposição no estado estacionário (AUC e C_{max}) em doentes pediátricos com 2 a menos de 18 anos de idade foi comparável à que foi observada em adultos aos quais foram administrados 40-50 mg de afatinib (ver também secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Outra informação sobre interações medicamentosas

Interações com sistemas de transporte de fármacos

Os dados *in vitro* indicam que as interações medicamentosas com o afatinib devido à inibição dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e OCT3 são consideradas pouco prováveis.

Interações com as enzimas do Citocromo P450 (CYP)

Verificou-se que as reações metabólicas catalizadas por enzimas têm um papel negligenciável no metabolismo do afatinib em humanos. Aproximadamente 2% da dose de afatinib foi metabolizada pela FMO3 e a N-demetilação dependente da CYP3A4 foi demasiado baixa para ser quantitativamente detetada. O afatinib não é um inibidor ou indutor das enzimas do CYP. Consequentemente, é pouco provável que este medicamento interaja com outros medicamentos que modulam ou são metabolizados por enzimas do CYP.

Efeito da inibição da UDP-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) no afatinib

Os dados *in vitro* indicam que as interações medicamentosas com o afatinib devido a inibição da UGT1A1 são consideradas pouco prováveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral de doses individuais a ratinhos e ratos indicou um baixo potencial de toxicidade aguda para o afatinib. Em estudos de dose oral repetida até 26 semanas em ratos ou 52 semanas em porquinhos, os principais efeitos foram identificados na pele (alterações na derme, atrofia epitelial e foliculite em ratos), no trato gastrointestinal (diarreia, erosão no estômago, atrofia epitelial em ratos e porquinhos) e nos rins (necrose papilar em ratos). Dependendo dos achados, estas alterações ocorreram com exposições abaixo, dentro ou acima do intervalo de níveis clinicamente relevantes. Adicionalmente, foi observada, em vários órgãos, atrofia do epitélio mediada farmacodinamicamente, em ambas as espécies.

Toxicidade reprodutora

Com base no mecanismo de ação, todos os medicamentos dirigidos ao EGFR, incluindo GIOTRIF, têm potencial para causar dano fetal. Os estudos de desenvolvimento embrio-fetal realizados com o afatinib não revelaram indicação de teratogenicidade. A respetiva exposição sistémica total (AUC) foi ligeiramente acima (2,2 vezes em ratos) ou abaixo (0,3 vezes em coelhos), comparativamente aos níveis nos doentes.

O afatinib radiomarcado, administrado oralmente a ratos no Dia 11 da amamentação, foi excretado no leite materno das fêmeas.

Um estudo de fertilidade em ratos macho e fêmea, até à dose máxima tolerada, não relevou um impacto significativo na fertilidade. A exposição sistémica total (AUC₀₋₂₄) em ratos macho e fêmea esteve dentro

ou abaixo da gama de exposição observada nos doentes (1,3 vezes e 0,51 vezes, respetivamente). Um estudo em ratos, até às doses máximas toleradas, não revelou um impacto significativo no desenvolvimento pré e pós-natal. A exposição sistémica total (AUC_{0-24}) mais elevada em ratos fêmea foi inferior à observada em doentes (0,23 vezes).

Fototoxicidade

Um teste *in vitro* 3T3 mostrou que o afatinib pode ter potencial fototóxico.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com GIOTRIF.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Crospovidona (tipo A)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Polissorbato 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40, e 50 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Polissorbato 80 (E433)
Índigo-carmim, laca de alumínio (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister unidose perfurado de PVC/PVDC. Cada blister é embalado juntamente com uma saqueta de excicante numa bolsa de alumínio laminado e contém 7 × 1 comprimidos revestidos por película. Embalagens de 7 × 1, 14 × 1 ou 28 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de setembro de 2013

Data da última renovação: 16 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (CARTONAGEM PARA BLISTERES de 20 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GIOTRIF 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BOLSA DE ALUMÍNIO para 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

Boehringer Ingelheim (logo)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO para 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

GIOTRIF 20 mg comprimidos
afatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (CARTONAGEM PARA BLISTERES de 30 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GIOTRIF 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BOLSA DE ALUMÍNIO para 30 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

Boehringer Ingelheim (logo)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO para 30 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

GIOTRIF 30 mg comprimidos
afatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (CARTONAGEM PARA BLISTERES de 40 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GIOTRIF 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BOLSA DE ALUMÍNIO para 40 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

Boehringer Ingelheim (logo)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO para 40 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

GIOTRIF 40 mg comprimidos
afatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (CARTONAGEM PARA BLISTERES de 50 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GIOTRIF 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BOLSA DE ALUMÍNIO para 50 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película
afatinib

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

Boehringer Ingelheim (logo)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO para 50 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

GIOTRIF 50 mg comprimidos
afatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

GIOTRIF 20 mg comprimidos revestidos por película afatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF
3. Como tomar GIOTRIF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GIOTRIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado

O GIOTRIF é um medicamento que contém a substância ativa afatinib. Atua através do bloqueio da atividade de um grupo de proteínas chamadas família ErbB (incluindo o EGFR [recetor do fator de crescimento da epiderme ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Estas proteínas estão envolvidas no crescimento e disseminação de células cancerígenas, e podem ser afetadas por alterações (mutações) nos genes que as produzem. Este medicamento, através do bloqueio da atividade destas proteínas, consegue inibir o crescimento e a disseminação de células cancerígenas.

Este medicamento é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos com um tipo específico de cancro do pulmão (cancro do pulmão de não-pequenas células):

- o qual é identificado por uma alteração (mutação) no gene do EGFR. GIOTRIF pode ser-lhe prescrito como primeiro tratamento ou se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.
- de tipo escamoso, se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.

2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF

Não tome GIOTRIF

- se tem alergia ao afatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se é mulher, tem um peso corporal inferior a 50 kg ou tem problemas nos rins. Se algum destes se aplica a si, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente, uma vez que os efeitos indesejáveis podem ser mais pronunciados.
- se tem história de inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial).

- se tem problemas de fígado. O seu médico pode realizar exames ao fígado. Se tem doença de fígado grave, o tratamento com este medicamento não é recomendado.
- se tem história de problemas de olhos, tais como secura ocular (olhos secos) grave, inflamação da membrana transparente na frente do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte externa do olho ou se usa de lentes de contacto.
- se tem história de problemas de coração. O seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.

Informe imediatamente o seu médico enquanto estiver a tomar este medicamento:

- se desenvolver diarreia. O tratamento aos primeiros sinais de diarreia é importante.
- se desenvolver erupção na pele. O tratamento precoce da erupção na pele é importante.
- se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre. Estes podem ser sintomas de uma inflamação nos pulmões (doença pulmonar intersticial) e podem colocar a vida em risco.
- se tiver dor intensa no estômago ou nos intestinos, febre, arrepios, enjoos, vômitos, rigidez ou inchaço abdominal, pois estes podem ser sintomas de uma rutura na parede do seu estômago ou nos seus intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras gastrointestinais ou doença diverticular no passado, ou se está a receber simultaneamente tratamento com medicamentos anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para aliviar a dor e tratar o inchaço) ou esteroides (utilizados para inflamação ou alergias), pois estes poderão aumentar esse risco.
- se desenvolver de forma aguda ou tiver agravamento de vermelhidão e dor nos olhos, aumento da secreção lacrimal, visão turva e/ou sensibilidade à luz. Pode necessitar de tratamento urgente.

Ver também a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Crianças e adolescentes

GIOTRIF não é recomendado para utilização em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GIOTRIF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, se tomados antes de GIOTRIF, os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de GIOTRIF e consequentemente o risco de efeitos indesejáveis de GIOTRIF. Por isso, devem ser tomados o mais espaçados possível de GIOTRIF. Ou seja, preferencialmente 6 horas (para medicamentos tomados 2 vezes ao dia) ou 12 horas (para medicamentos tomados uma vez ao dia) de intervalo da toma de GIOTRIF:

- Ritonavir, cetoconazol (exceto em champô), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir – utilizados para tratar diferentes tipos de infeções.
- Verapamilo, quinidina, amiodarona – utilizados para tratar condições cardíacas.
- Ciclosporina A, tacrolímus - medicamentos que afetam o seu sistema imunitário.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a efetividade de GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital – utilizados para tratar convulsões.
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.
- Rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre quando tomar estes medicamentos.

GIOTRIF pode aumentar os níveis sanguíneos de outros medicamentos, incluindo, mas não limitados a:

- Sulfassalazina, utilizada para tratar inflamação/infeção.
- Rosuvastatina, utilizada para baixar o colesterol.

Fale com o seu médico antes de tomar estes medicamentos juntamente com GIOTRIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se tem possibilidade de engravidar, deve utilizar métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e pelo menos durante 1 mês após ter tomado a última dose deste medicamento. Tal justifica-se porque pode haver risco de lesão no feto.

Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico. Ele irá decidir, juntamente consigo, se o tratamento deve ou não continuar.

Se planeia engravidar após tomar a última dose deste medicamento, deve pedir aconselhamento ao seu médico, uma vez que o seu corpo pode não ter eliminado totalmente este medicamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, uma vez que não é possível excluir o risco para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão (por ex.: vermelhidão e/ou irritação no olho, olho seco, lacrimejamento, sensibilidade à luz) ou a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduza ou utilize máquinas até que o efeito indesejável desapareça (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis).

GIOTRIF contém lactose

Este medicamento contém um açúcar, designado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar GIOTRIF

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose recomendada é de 40 mg por dia.

O seu médico pode ajustar (aumentar ou diminuir) a sua dose, dependendo da forma como tolera este medicamento.

Quando tomar GIOTRIF

- É importante tomar este medicamento sem alimentos.
- Tome este medicamento pelo menos 1 hora antes de comer, ou
- Se já comeu, espere pelo menos 3 horas antes de tomar este medicamento.
- Tome este medicamento uma vez ao dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se o fizer, será mais fácil lembrar-se de tomar este medicamento.

- Não parta, mastigue ou esmague o comprimido.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água sem gás.

GIOTRIF é para ser tomado pela boca. Se tem dificuldades em engolir o comprimido, dissolva-o num copo de água sem gás. Não deve ser utilizado qualquer outro líquido. Coloque o comprimido na água, sem o esmagar, e agite ocasionalmente, até cerca de 15 minutos, até que o comprimido se divida em partículas muito pequenas. Beba imediatamente o líquido. Depois encha novamente o copo com água e beba-a para garantir que toma todo o medicamento.

Se não conseguir engolir e tiver uma sonda gástrica, o seu médico pode sugerir que o medicamento lhe seja dado através da sonda.

Se tomar mais GIOTRIF do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Pode ter um aumento dos efeitos indesejáveis e o seu médico pode interromper o seu tratamento e instituir-lhe tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar GIOTRIF

- Se faltarem mais de 8 horas para a próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 8 horas para a próxima dose, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora normal. Depois continue a tomar os seus comprimidos à hora regular, como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos, em vez de um, ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar GIOTRIF

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho prescrever. Se não tomar este medicamento tal como prescrito pelo seu médico, o seu cancro pode crescer novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, GIOTRIF pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sofrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves abaixo descritos, contacte o seu médico o mais rapidamente possível. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de interromper o tratamento e reduzir a sua dose ou parar o tratamento:

- **Diarreia** (muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
Uma diarreia com uma duração superior a 2 dias ou uma diarreia mais grave pode levar a perda de líquidos (frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas), baixo potássio no sangue (frequente) e agravamento da função renal (frequente). A diarreia pode ser tratada. Beba muitos fluidos ao primeiro sinal de diarreia. Contacte o seu médico imediatamente e inicie tratamento antidiarreico adequado assim que possível. Antes de tomar GIOTRIF, deve ter medicamentos antidiarreicos disponíveis.
- **Erupção na pele** (muito frequente).
É importante tratar precocemente a erupção na pele. Informe o seu médico se tiver erupção na pele. Se o tratamento para a erupção na pele não estiver a fazer efeito e a erupção na pele se agravar (por exemplo, se tiver descamação ou formação de bolhas na pele), deve informar o seu médico imediatamente, uma vez que o seu médico pode decidir parar o seu tratamento com GIOTRIF. A

erupção na pele pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. É recomendada a utilização de vestuário adequado e de protetor solar.

- **Inflamação dos pulmões** (pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas) designada “doença pulmonar intersticial”.
Informe imediatamente o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre.
- **Irritação ou inflamação ocular**
Pode ocorrer irritação ou inflamação ocular (conjuntivite/secura no olho ocorrem frequentemente e queratite pouco frequentemente). Informe o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de sintomas oculares, tais como dor ou vermelhidão ou secura no olho.

Se tiver quaisquer dos sintomas acima, fale com o seu médico assim que possível.

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram notificados:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Feridas e inflamação na boca
- Infeção nas unhas
- Diminuição do apetite
- Perda de sangue pelo nariz
- Náuseas
- Vômitos
- Comichão
- Pele seca

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor, vermelhidão, inchaço ou descamação da pele das suas mãos e pés
- Níveis aumentados das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nos testes sanguíneos.
- Inflamação do revestimento da bexiga com sensação de ardor durante a micção e frequente necessidade urgente de urinar (cistite)
- Alterações do paladar (disgeusia)
- Dor no estômago, indigestão, azia
- Inflamação do lábio
- Perda de peso
- Corrimento nasal
- Espasmos musculares
- Febre
- Problemas nas unhas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Ocorrência de uma rutura na parede do estômago ou nos intestinos (perfuração gastrointestinal)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Formação de bolhas ou descamação grave da pele (sugestivas de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste

folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GIOTRIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na bolsa e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GIOTRIF

- A substância ativa é o afatinib. Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).
- Os outros componentes são lactose monohidratada, celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra (E551), crospovidona tipo A, estearato de magnésio (E470b), hipromelose (E464), macrogol 400, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), polissorbato 80 (E433).

Qual o aspeto de GIOTRIF e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de GIOTRIF 20 mg são brancos a amarelados e redondos. Têm gravado o código “T20” num dos lados e o logotipo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens de 1, 2 ou 4 blisters de dose unitária perfurados. Cada blister contém 7 × 1 comprimidos revestidos por película e é acondicionado numa bolsa de alumínio juntamente com uma saqueta de exsiccante que não deve ser engolida.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

GIOTRIF 30 mg comprimidos revestidos por película afatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF
3. Como tomar GIOTRIF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GIOTRIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado

O GIOTRIF é um medicamento que contém a substância ativa afatinib. Atua através do bloqueio da atividade de um grupo de proteínas chamadas família ErbB (incluindo o EGFR [recetor do fator de crescimento da epiderme ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Estas proteínas estão envolvidas no crescimento e disseminação de células cancerígenas, e podem ser afetadas por alterações (mutações) nos genes que as produzem. Este medicamento, através do bloqueio da atividade destas proteínas, consegue inibir o crescimento e a disseminação de células cancerígenas.

Este medicamento é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos com um tipo específico de cancro do pulmão (cancro do pulmão de não-pequenas células):

- o qual é identificado por uma alteração (mutação) no gene do EGFR. GIOTRIF pode ser-lhe prescrito como primeiro tratamento ou se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.
- de tipo escamoso, se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.

2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF

Não tome GIOTRIF

- se tem alergia ao afatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se é mulher, tem um peso corporal inferior a 50 kg ou tem problemas nos rins. Se algum destes se aplica a si, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente, uma vez que os efeitos indesejáveis podem ser mais pronunciados.
- se tem história de inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial).

- se tem problemas de fígado. O seu médico pode realizar exames ao fígado. Se tem doença de fígado grave, o tratamento com este medicamento não é recomendado.
- se tem história de problemas de olhos, tais como secura ocular (olhos secos) grave, inflamação da membrana transparente na frente do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte externa do olho ou se usa de lentes de contacto.
- se tem história de problemas de coração. O seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.

Informe imediatamente o seu médico enquanto estiver a tomar este medicamento:

- se desenvolver diarreia. O tratamento aos primeiros sinais de diarreia é importante.
- se desenvolver erupção na pele. O tratamento precoce da erupção na pele é importante.
- se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre. Estes podem ser sintomas de uma inflamação nos pulmões (doença pulmonar intersticial) e podem colocar a vida em risco.
- se tiver dor intensa no estômago ou nos intestinos, febre, arrepios, enjoos, vômitos, rigidez ou inchaço abdominal, pois estes podem ser sintomas de uma rutura na parede do seu estômago ou nos seus intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras gastrointestinais ou doença diverticular no passado, ou se está a receber simultaneamente tratamento com medicamentos anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para aliviar a dor e tratar o inchaço) ou esteroides (utilizados para inflamação ou alergias), pois estes poderão aumentar esse risco.
- se desenvolver de forma aguda ou tiver agravamento de vermelhidão e dor nos olhos, aumento da secreção lacrimal, visão turva e/ou sensibilidade à luz. Pode necessitar de tratamento urgente.

Ver também a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Crianças e adolescentes

GIOTRIF não é recomendado para utilização em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GIOTRIF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, se tomados antes de GIOTRIF, os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de GIOTRIF e consequentemente o risco de efeitos indesejáveis de GIOTRIF. Por isso, devem ser tomados o mais espaçados possível de GIOTRIF. Ou seja, preferencialmente 6 horas (para medicamentos tomados 2 vezes ao dia) ou 12 horas (para medicamentos tomados uma vez ao dia) de intervalo da toma de GIOTRIF:

- Ritonavir, cetoconazol (exceto em champô), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir – utilizados para tratar diferentes tipos de infeções.
- Verapamilo, quinidina, amiodarona – utilizados para tratar condições cardíacas.
- Ciclosporina A, tacrolímus - medicamentos que afetam o seu sistema imunitário.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a efetividade de GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital – utilizados para tratar convulsões.
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.
- Rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre quando tomar estes medicamentos.

GIOTRIF pode aumentar os níveis sanguíneos de outros medicamentos, incluindo, mas não limitados a:

- Sulfassalazina, utilizada para tratar inflamação/infeção.
- Rosuvastatina, utilizada para baixar o colesterol.

Fale com o seu médico antes de tomar estes medicamentos juntamente com GIOTRIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se tem possibilidade de engravidar, deve utilizar métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e pelo menos durante 1 mês após ter tomado a última dose deste medicamento. Tal justifica-se porque pode haver risco de lesão no feto.

Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico. Ele irá decidir, juntamente consigo, se o tratamento deve ou não continuar.

Se planeia engravidar após tomar a última dose deste medicamento, deve pedir aconselhamento ao seu médico, uma vez que o seu corpo pode não ter eliminado totalmente este medicamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, uma vez que não é possível excluir o risco para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão (por ex.: vermelhidão e/ou irritação no olho, olho seco, lacrimejamento, sensibilidade à luz) ou a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduza ou utilize máquinas até que o efeito indesejável desapareça (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis).

GIOTRIF contém lactose

Este medicamento contém um açúcar, designado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar GIOTRIF

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose recomendada é de 40 mg por dia.

O seu médico pode ajustar (aumentar ou diminuir) a sua dose, dependendo da forma como tolera este medicamento.

Quando tomar GIOTRIF

- É importante tomar este medicamento sem alimentos.
- Tome este medicamento pelo menos 1 hora antes de comer, ou
- Se já comeu, espere pelo menos 3 horas antes de tomar este medicamento.
- Tome este medicamento uma vez ao dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se o fizer, será mais fácil lembrar-se de tomar este medicamento.

- Não parta, mastigue ou esmague o comprimido.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água sem gás.

GIOTRIF é para ser tomado pela boca. Se tem dificuldades em engolir o comprimido, dissolva-o num copo de água sem gás. Não deve ser utilizado qualquer outro líquido. Coloque o comprimido na água, sem o esmagar, e agite ocasionalmente, até cerca de 15 minutos, até que o comprimido se divida em partículas muito pequenas. Beba imediatamente o líquido. Depois encha novamente o copo com água e beba-a para garantir que toma todo o medicamento.

Se não conseguir engolir e tiver uma sonda gástrica, o seu médico pode sugerir que o medicamento lhe seja dado através da sonda.

Se tomar mais GIOTRIF do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Pode ter um aumento dos efeitos indesejáveis e o seu médico pode interromper o seu tratamento e instituir-lhe tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar GIOTRIF

- Se faltarem mais de 8 horas para a próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 8 horas para a próxima dose, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora normal. Depois continue a tomar os seus comprimidos à hora regular, como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos, em vez de um, ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar GIOTRIF

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho prescrever. Se não tomar este medicamento tal como prescrito pelo seu médico, o seu cancro pode crescer novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, GIOTRIF pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sofrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves abaixo descritos, contacte o seu médico o mais rapidamente possível. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de interromper o tratamento e reduzir a sua dose ou parar o tratamento:

- **Diarreia** (muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
Uma diarreia com uma duração superior a 2 dias ou uma diarreia mais grave pode levar a perda de líquidos (frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas), baixo potássio no sangue (frequente) e agravamento da função renal (frequente). A diarreia pode ser tratada. Beba muitos fluidos ao primeiro sinal de diarreia. Contacte o seu médico imediatamente e inicie tratamento antidiarreico adequado assim que possível. Antes de tomar GIOTRIF, deve ter medicamentos antidiarreicos disponíveis.
- **Erupção na pele** (muito frequente).
É importante tratar precocemente a erupção na pele. Informe o seu médico se tiver erupção na pele. Se o tratamento para a erupção na pele não estiver a fazer efeito e a erupção na pele se agravar (por exemplo, se tiver descamação ou formação de bolhas na pele), deve informar o seu médico imediatamente, uma vez que o seu médico pode decidir parar o seu tratamento com GIOTRIF. A

erupção na pele pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. É recomendada a utilização de vestuário adequado e de protetor solar.

- **Inflamação dos pulmões** (pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas) designada “doença pulmonar intersticial”.
Informe imediatamente o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre.
- **Irritação ou inflamação ocular**
Pode ocorrer irritação ou inflamação ocular (conjuntivite/secura no olho ocorrem frequentemente e queratite pouco frequentemente). Informe o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de sintomas oculares, tais como dor ou vermelhidão ou secura no olho.

Se tiver quaisquer dos sintomas acima, fale com o seu médico assim que possível.

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram notificados:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Feridas e inflamação na boca
- Infeção nas unhas
- Diminuição do apetite
- Perda de sangue pelo nariz
- Náuseas
- Vômitos
- Comichão
- Pele seca

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor, vermelhidão, inchaço ou descamação da pele das suas mãos e pés
- Níveis aumentados das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nos testes sanguíneos.
- Inflamação do revestimento da bexiga com sensação de ardor durante a micção e frequente necessidade urgente de urinar (cistite)
- Alterações do paladar (disgeusia)
- Dor no estômago, indigestão, azia
- Inflamação do lábio
- Perda de peso
- Corrimento nasal
- Espasmos musculares
- Febre
- Problemas nas unhas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Ocorrência de uma rutura na parede do estômago ou nos intestinos (perfuração gastrointestinal)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Formação de bolhas ou descamação grave da pele (sugestivas de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste

folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GIOTRIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na bolsa e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GIOTRIF

- A substância ativa é o afatinib. Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).
- Os outros componentes são lactose monohidratada, celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra (E551), crospovidona tipo A, estearato de magnésio (E470b), hipromelose (E464), macrogol 400, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), polissorbato 80 (E433), índigo-carmim (E132), laca de alumínio.

Qual o aspeto de GIOTRIF e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de GIOTRIF 30 mg são azuis escuros e redondos. Têm gravado o código “T30” num dos lados e o logotipo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens de 1, 2 ou 4 blisters de dose unitária perfurados. Cada blister contém 7 × 1 comprimidos revestidos por película e é acondicionado numa bolsa de alumínio juntamente com uma saqueta de exsiccante que não deve ser engolida.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

GIOTRIF 40 mg comprimidos revestidos por película afatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF
3. Como tomar GIOTRIF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GIOTRIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado

O GIOTRIF é um medicamento que contém a substância ativa afatinib. Atua através do bloqueio da atividade de um grupo de proteínas chamadas família ErbB (incluindo o EGFR [recetor do fator de crescimento da epiderme ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Estas proteínas estão envolvidas no crescimento e disseminação de células cancerígenas, e podem ser afetadas por alterações (mutações) nos genes que as produzem. Este medicamento, através do bloqueio da atividade destas proteínas, consegue inibir o crescimento e a disseminação de células cancerígenas.

Este medicamento é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos com um tipo específico de cancro do pulmão (cancro do pulmão de não-pequenas células):

- o qual é identificado por uma alteração (mutação) no gene do EGFR. GIOTRIF pode ser-lhe prescrito como primeiro tratamento ou se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.
- de tipo escamoso, se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.

2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF

Não tome GIOTRIF

- se tem alergia ao afatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se é mulher, tem um peso corporal inferior a 50 kg ou tem problemas nos rins. Se algum destes se aplica a si, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente, uma vez que os efeitos indesejáveis podem ser mais pronunciados.
- se tem história de inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial).

- se tem problemas de fígado. O seu médico pode realizar exames ao fígado. Se tem doença de fígado grave, o tratamento com este medicamento não é recomendado.
- se tem história de problemas de olhos, tais como secura ocular (olhos secos) grave, inflamação da membrana transparente na frente do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte externa do olho ou se usa de lentes de contacto.
- se tem história de problemas de coração. O seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.

Informe imediatamente o seu médico enquanto estiver a tomar este medicamento:

- se desenvolver diarreia. O tratamento aos primeiros sinais de diarreia é importante.
- se desenvolver erupção na pele. O tratamento precoce da erupção na pele é importante.
- se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre. Estes podem ser sintomas de uma inflamação nos pulmões (doença pulmonar intersticial) e podem colocar a vida em risco.
- se tiver dor intensa no estômago ou nos intestinos, febre, arrepios, enjoos, vômitos, rigidez ou inchaço abdominal, pois estes podem ser sintomas de uma rutura na parede do seu estômago ou nos seus intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras gastrointestinais ou doença diverticular no passado, ou se está a receber simultaneamente tratamento com medicamentos anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para aliviar a dor e tratar o inchaço) ou esteroides (utilizados para inflamação ou alergias), pois estes poderão aumentar esse risco.
- se desenvolver de forma aguda ou tiver agravamento de vermelhidão e dor nos olhos, aumento da secreção lacrimal, visão turva e/ou sensibilidade à luz. Pode necessitar de tratamento urgente.

Ver também a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Crianças e adolescentes

GIOTRIF não é recomendado para utilização em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GIOTRIF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, se tomados antes de GIOTRIF, os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de GIOTRIF e consequentemente o risco de efeitos indesejáveis de GIOTRIF. Por isso, devem ser tomados o mais espaçados possível de GIOTRIF. Ou seja, preferencialmente 6 horas (para medicamentos tomados 2 vezes ao dia) ou 12 horas (para medicamentos tomados uma vez ao dia) de intervalo da toma de GIOTRIF:

- Ritonavir, cetoconazol (exceto em champô), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir – utilizados para tratar diferentes tipos de infeções.
- Verapamilo, quinidina, amiodarona – utilizados para tratar condições cardíacas.
- Ciclosporina A, tacrolímus - medicamentos que afetam o seu sistema imunitário.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a efetividade de GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital – utilizados para tratar convulsões.
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.
- Rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre quando tomar estes medicamentos.

GIOTRIF pode aumentar os níveis sanguíneos de outros medicamentos, incluindo, mas não limitados a:

- Sulfassalazina, utilizada para tratar inflamação/infeção.
- Rosuvastatina, utilizada para baixar o colesterol.

Fale com o seu médico antes de tomar estes medicamentos juntamente com GIOTRIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se tem possibilidade de engravidar, deve utilizar métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e pelo menos durante 1 mês após ter tomado a última dose deste medicamento. Tal justifica-se porque pode haver risco de lesão no feto.

Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico. Ele irá decidir, juntamente consigo, se o tratamento deve ou não continuar.

Se planeia engravidar após tomar a última dose deste medicamento, deve pedir aconselhamento ao seu médico, uma vez que o seu corpo pode não ter eliminado totalmente este medicamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, uma vez que não é possível excluir o risco para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão (por ex.: vermelhidão e/ou irritação no olho, olho seco, lacrimejamento, sensibilidade à luz) ou a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduza ou utilize máquinas até que o efeito indesejável desapareça (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis).

GIOTRIF contém lactose

Este medicamento contém um açúcar, designado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar GIOTRIF

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose recomendada é de 40 mg por dia.

O seu médico pode ajustar (aumentar ou diminuir) a sua dose, dependendo da forma como tolera este medicamento.

Quando tomar GIOTRIF

- É importante tomar este medicamento sem alimentos.
- Tome este medicamento pelo menos 1 hora antes de comer, ou
- Se já comeu, espere pelo menos 3 horas antes de tomar este medicamento.
- Tome este medicamento uma vez ao dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se o fizer, será mais fácil lembrar-se de tomar este medicamento.

- Não parta, mastigue ou esmague o comprimido.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água sem gás.

GIOTRIF é para ser tomado pela boca. Se tem dificuldades em engolir o comprimido, dissolva-o num copo de água sem gás. Não deve ser utilizado qualquer outro líquido. Coloque o comprimido na água, sem o esmagar, e agite ocasionalmente, até cerca de 15 minutos, até que o comprimido se divida em partículas muito pequenas. Beba imediatamente o líquido. Depois encha novamente o copo com água e beba-a para garantir que toma todo o medicamento.

Se não conseguir engolir e tiver uma sonda gástrica, o seu médico pode sugerir que o medicamento lhe seja dado através da sonda.

Se tomar mais GIOTRIF do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Pode ter um aumento dos efeitos indesejáveis e o seu médico pode interromper o seu tratamento e instituir-lhe tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar GIOTRIF

- Se faltarem mais de 8 horas para a próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 8 horas para a próxima dose, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora normal. Depois continue a tomar os seus comprimidos à hora regular, como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos, em vez de um, ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar GIOTRIF

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho prescrever. Se não tomar este medicamento tal como prescrito pelo seu médico, o seu cancro pode crescer novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, GIOTRIF pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sofrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves abaixo descritos, contacte o seu médico o mais rapidamente possível. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de interromper o tratamento e reduzir a sua dose ou parar o tratamento:

- **Diarreia** (muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
Uma diarreia com uma duração superior a 2 dias ou uma diarreia mais grave pode levar a perda de líquidos (frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas), baixo potássio no sangue (frequente) e agravamento da função renal (frequente). A diarreia pode ser tratada. Beba muitos fluidos ao primeiro sinal de diarreia. Contacte o seu médico imediatamente e inicie tratamento antidiarreico adequado assim que possível. Antes de tomar GIOTRIF, deve ter medicamentos antidiarreicos disponíveis.
- **Erupção na pele** (muito frequente).
É importante tratar precocemente a erupção na pele. Informe o seu médico se tiver erupção na pele. Se o tratamento para a erupção na pele não estiver a fazer efeito e a erupção na pele se agravar (por exemplo, se tiver descamação ou formação de bolhas na pele), deve informar o seu médico imediatamente, uma vez que o seu médico pode decidir parar o seu tratamento com GIOTRIF. A

erupção na pele pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. É recomendada a utilização de vestuário adequado e de protetor solar.

- **Inflamação dos pulmões** (pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas) designada “doença pulmonar intersticial”.
Informe imediatamente o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre.
- **Irritação ou inflamação ocular**
Pode ocorrer irritação ou inflamação ocular (conjuntivite/secura no olho ocorrem frequentemente e queratite pouco frequentemente). Informe o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de sintomas oculares, tais como dor ou vermelhidão ou secura no olho.

Se tiver quaisquer dos sintomas acima, fale com o seu médico assim que possível.

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram notificados:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Feridas e inflamação na boca
- Infeção nas unhas
- Diminuição do apetite
- Perda de sangue pelo nariz
- Náuseas
- Vômitos
- Comichão
- Pele seca

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor, vermelhidão, inchaço ou descamação da pele das suas mãos e pés
- Níveis aumentados das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nos testes sanguíneos.
- Inflamação do revestimento da bexiga com sensação de ardor durante a micção e frequente necessidade urgente de urinar (cistite)
- Alterações do paladar (disgeusia)
- Dor no estômago, indigestão, azia
- Inflamação do lábio
- Perda de peso
- Corrimento nasal
- Espasmos musculares
- Febre
- Problemas nas unhas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Ocorrência de uma rutura na parede do estômago ou nos intestinos (perfuração gastrointestinal)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Formação de bolhas ou descamação grave da pele (sugestivas de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste

folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GIOTRIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na bolsa e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GIOTRIF

- A substância ativa é o afatinib. Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).
- Os outros componentes são lactose monohidratada, celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra (E551), crospovidona tipo A, estearato de magnésio (E470b), hipromelose (E464), macrogol 400, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), polissorbato 80 (E433), índigo-carmim (E132), laca de alumínio.

Qual o aspeto de GIOTRIF e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de GIOTRIF 40 mg são azuis claros e redondos. Têm gravado o código “T40” num dos lados e o logotipo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens de 1, 2 ou 4 blisters de dose unitária perfurados. Cada blister contém 7 × 1 comprimidos revestidos por película e é acondicionado numa bolsa de alumínio juntamente com uma saqueta de exsiccante que não deve ser engolida.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

GIOTRIF 50 mg comprimidos revestidos por película afatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF
3. Como tomar GIOTRIF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar GIOTRIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é GIOTRIF e para que é utilizado

O GIOTRIF é um medicamento que contém a substância ativa afatinib. Atua através do bloqueio da atividade de um grupo de proteínas chamadas família ErbB (incluindo o EGFR [recetor do fator de crescimento da epiderme ou ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 e ErbB4). Estas proteínas estão envolvidas no crescimento e disseminação de células cancerígenas, e podem ser afetadas por alterações (mutações) nos genes que as produzem. Este medicamento, através do bloqueio da atividade destas proteínas, consegue inibir o crescimento e a disseminação de células cancerígenas.

Este medicamento é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos com um tipo específico de cancro do pulmão (cancro do pulmão de não-pequenas células):

- o qual é identificado por uma alteração (mutação) no gene do EGFR. GIOTRIF pode ser-lhe prescrito como primeiro tratamento ou se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.
- de tipo escamoso, se o tratamento anterior com quimioterapia foi insuficiente.

2. O que precisa de saber antes de tomar GIOTRIF

Não tome GIOTRIF

- se tem alergia ao afatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se é mulher, tem um peso corporal inferior a 50 kg ou tem problemas nos rins. Se algum destes se aplica a si, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente, uma vez que os efeitos indesejáveis podem ser mais pronunciados.
- se tem história de inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial).

- se tem problemas de fígado. O seu médico pode realizar exames ao fígado. Se tem doença de fígado grave, o tratamento com este medicamento não é recomendado.
- se tem história de problemas de olhos, tais como secura ocular (olhos secos) grave, inflamação da membrana transparente na frente do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte externa do olho ou se usa de lentes de contacto.
- se tem história de problemas de coração. O seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.

Informe imediatamente o seu médico enquanto estiver a tomar este medicamento:

- se desenvolver diarreia. O tratamento aos primeiros sinais de diarreia é importante.
- se desenvolver erupção na pele. O tratamento precoce da erupção na pele é importante.
- se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre. Estes podem ser sintomas de uma inflamação nos pulmões (doença pulmonar intersticial) e podem colocar a vida em risco.
- se tiver dor intensa no estômago ou nos intestinos, febre, arrepios, enjoos, vômitos, rigidez ou inchaço abdominal, pois estes podem ser sintomas de uma rutura na parede do seu estômago ou nos seus intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras gastrointestinais ou doença diverticular no passado, ou se está a receber simultaneamente tratamento com medicamentos anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para aliviar a dor e tratar o inchaço) ou esteroides (utilizados para inflamação ou alergias), pois estes poderão aumentar esse risco.
- se desenvolver de forma aguda ou tiver agravamento de vermelhidão e dor nos olhos, aumento da secreção lacrimal, visão turva e/ou sensibilidade à luz. Pode necessitar de tratamento urgente.

Ver também a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Crianças e adolescentes

GIOTRIF não é recomendado para utilização em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e GIOTRIF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, se tomados antes de GIOTRIF, os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de GIOTRIF e consequentemente o risco de efeitos indesejáveis de GIOTRIF. Por isso, devem ser tomados o mais espaçados possível de GIOTRIF. Ou seja, preferencialmente 6 horas (para medicamentos tomados 2 vezes ao dia) ou 12 horas (para medicamentos tomados uma vez ao dia) de intervalo da toma de GIOTRIF:

- Ritonavir, cetoconazol (exceto em champô), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir – utilizados para tratar diferentes tipos de infeções.
- Verapamilo, quinidina, amiodarona – utilizados para tratar condições cardíacas.
- Ciclosporina A, tacrolímus - medicamentos que afetam o seu sistema imunitário.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a efetividade de GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital – utilizados para tratar convulsões.
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.
- Rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre quando tomar estes medicamentos.

GIOTRIF pode aumentar os níveis sanguíneos de outros medicamentos, incluindo, mas não limitados a:

- Sulfassalazina, utilizada para tratar inflamação/infeção.
- Rosuvastatina, utilizada para baixar o colesterol.

Fale com o seu médico antes de tomar estes medicamentos juntamente com GIOTRIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se tem possibilidade de engravidar, deve utilizar métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e pelo menos durante 1 mês após ter tomado a última dose deste medicamento. Tal justifica-se porque pode haver risco de lesão no feto.

Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico. Ele irá decidir, juntamente consigo, se o tratamento deve ou não continuar.

Se planeia engravidar após tomar a última dose deste medicamento, deve pedir aconselhamento ao seu médico, uma vez que o seu corpo pode não ter eliminado totalmente este medicamento.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, uma vez que não é possível excluir o risco para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão (por ex.: vermelhidão e/ou irritação no olho, olho seco, lacrimejamento, sensibilidade à luz) ou a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduza ou utilize máquinas até que o efeito indesejável desapareça (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis).

GIOTRIF contém lactose

Este medicamento contém um açúcar, designado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar GIOTRIF

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose recomendada é de 40 mg por dia.

O seu médico pode ajustar (aumentar ou diminuir) a sua dose, dependendo da forma como tolera este medicamento.

Quando tomar GIOTRIF

- É importante tomar este medicamento sem alimentos.
- Tome este medicamento pelo menos 1 hora antes de comer, ou
- Se já comeu, espere pelo menos 3 horas antes de tomar este medicamento.
- Tome este medicamento uma vez ao dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se o fizer, será mais fácil lembrar-se de tomar este medicamento.

- Não parta, mastigue ou esmague o comprimido.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água sem gás.

GIOTRIF é para ser tomado pela boca. Se tem dificuldades em engolir o comprimido, dissolva-o num copo de água sem gás. Não deve ser utilizado qualquer outro líquido. Coloque o comprimido na água, sem o esmagar, e agite ocasionalmente, até cerca de 15 minutos, até que o comprimido se divida em partículas muito pequenas. Beba imediatamente o líquido. Depois encha novamente o copo com água e beba-a para garantir que toma todo o medicamento.

Se não conseguir engolir e tiver uma sonda gástrica, o seu médico pode sugerir que o medicamento lhe seja dado através da sonda.

Se tomar mais GIOTRIF do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Pode ter um aumento dos efeitos indesejáveis e o seu médico pode interromper o seu tratamento e instituir-lhe tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar GIOTRIF

- Se faltarem mais de 8 horas para a próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 8 horas para a próxima dose, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora normal. Depois continue a tomar os seus comprimidos à hora regular, como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos, em vez de um, ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar GIOTRIF

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho prescrever. Se não tomar este medicamento tal como prescrito pelo seu médico, o seu cancro pode crescer novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, GIOTRIF pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sofrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves abaixo descritos, contacte o seu médico o mais rapidamente possível. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de interromper o tratamento e reduzir a sua dose ou parar o tratamento:

- **Diarreia** (muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
Uma diarreia com uma duração superior a 2 dias ou uma diarreia mais grave pode levar a perda de líquidos (frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas), baixo potássio no sangue (frequente) e agravamento da função renal (frequente). A diarreia pode ser tratada. Beba muitos fluidos ao primeiro sinal de diarreia. Contacte o seu médico imediatamente e inicie tratamento antidiarreico adequado assim que possível. Antes de tomar GIOTRIF, deve ter medicamentos antidiarreicos disponíveis.
- **Erupção na pele** (muito frequente).
É importante tratar precocemente a erupção na pele. Informe o seu médico se tiver erupção na pele. Se o tratamento para a erupção na pele não estiver a fazer efeito e a erupção na pele se agravar (por exemplo, se tiver descamação ou formação de bolhas na pele), deve informar o seu médico imediatamente, uma vez que o seu médico pode decidir parar o seu tratamento com GIOTRIF. A

erupção na pele pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. É recomendada a utilização de vestuário adequado e de protetor solar.

- **Inflamação dos pulmões** (pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas) designada “doença pulmonar intersticial”.
Informe imediatamente o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de falta de ar, possivelmente com tosse ou febre.
- **Irritação ou inflamação ocular**
Pode ocorrer irritação ou inflamação ocular (conjuntivite/secura no olho ocorrem frequentemente e queratite pouco frequentemente). Informe o seu médico se desenvolver ou tiver um agravamento súbito de sintomas oculares, tais como dor ou vermelhidão ou secura no olho.

Se tiver quaisquer dos sintomas acima, fale com o seu médico assim que possível.

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram notificados:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Feridas e inflamação na boca
- Infeção nas unhas
- Diminuição do apetite
- Perda de sangue pelo nariz
- Náuseas
- Vômitos
- Comichão
- Pele seca

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor, vermelhidão, inchaço ou descamação da pele das suas mãos e pés
- Níveis aumentados das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nos testes sanguíneos.
- Inflamação do revestimento da bexiga com sensação de ardor durante a micção e frequente necessidade urgente de urinar (cistite)
- Alterações do paladar (disgeusia)
- Dor no estômago, indigestão, azia
- Inflamação do lábio
- Perda de peso
- Corrimento nasal
- Espasmos musculares
- Febre
- Problemas nas unhas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Ocorrência de uma rutura na parede do estômago ou nos intestinos (perfuração gastrointestinal)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Formação de bolhas ou descamação grave da pele (sugestivas de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste

folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar GIOTRIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na bolsa e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de GIOTRIF

- A substância ativa é o afatinib. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de afatinib (sob a forma de dimaleato).
- Os outros componentes são lactose monohidratada, celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra (E551), crospovidona tipo A, estearato de magnésio (E470b), hipromelose (E464), macrogol 400, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), polissorbato 80 (E433), índigo-carmim (E132), laca de alumínio.

Qual o aspeto de GIOTRIF e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de GIOTRIF 50 mg são azuis escuros e ovais. Têm gravado o código “T50” num dos lados e o logotipo da empresa Boehringer Ingelheim no outro.

GIOTRIF comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens de 1, 2 ou 4 blisters de dose unitária perfurados. Cada blister contém 7 × 1 comprimidos revestidos por película e é acondicionado numa bolsa de alumínio juntamente com uma saqueta de excicante que não deve ser engolida.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.