

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 118 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 176 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 235 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 294 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως κιτρινωπό, στρογγυλό, αμφίκυρτο και με λοξά άκρα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένο τον κωδικό “T20” στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο μπλε, στρογγυλό, αμφίκυρτο και με λοξά άκρα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένο τον κωδικό “T30” στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό μπλε, στρογγυλό, αμφίκυρτο και με λοξά άκρα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένο τον κωδικό “T40” στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο μπλε, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένο τον κωδικό “T50” στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το GIOTRIF ενδείκνυται ως μονοθεραπεία

- ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μη προθεραπευμένων με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) που φέρουν μία ή περισσότερες ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR,
- ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ πλακώδους ιστολογικού τύπου που εμφανίζει εξέλιξη της νόσου κατά τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη ή μετά από αυτήν (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το GIOTRIF θα πρέπει να χορηγείται και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με GIOTRIF θα πρέπει να αξιολογηθεί η κατάσταση του EGFR γονιδίου όσον αφορά στην ύπαρξη ή όχι μεταλλάξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg μία φορά την ημέρα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή. Δε θα πρέπει να καταναλώνεται τροφή τουλάχιστον 3 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Η θεραπεία με GIOTRIF θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της ασθένειας ή μέχρι να μη γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή (βλ. Πίνακα 1 κατωτέρω).

Κλιμάκωση της δόσης

Κλιμάκωση της δόσης έως τη μέγιστη των 50 mg/ημέρα μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς εφόσον ανέχονται τη δόση έναρξης των 40 mg/ημέρα (δηλαδή απουσία διάρροιας, δερματικού εξανθήματος, στοματίτιδας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών με Βαθμό CTCAE > 1) στον πρώτο κύκλο θεραπείας (21 ημέρες για ΜΜΚΠ θετικό σε μετάλλαξη(εις) του EGFR και 28 ημέρες για ΜΜΚΠ πλακώδους ιστολογικού τύπου). Η δόση δε θα πρέπει να αυξηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη μείωση της δόσης. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.

Προσαρμογή της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Συμπτωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. σοβαρή/επίμονη διάρροια ή ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το δέρμα) μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με προσωρινή διακοπή της θεραπείας και μειώσεις των δόσεων ή οριστική διακοπή της θεραπείας με GIOTRIF, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1: Πληροφορίες προσαρμογής της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

CTCAE ^α Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συνιστώμενη δοσολογία	
Βαθμού 1 ή Βαθμού 2	Καμία διακοπή ^β	Καμία προσαρμογή δόσης
Βαθμού 2 (παρατεταμένη ^γ ή μη ανεκτή) ή Βαθμού \geq 3	Διακόψτε μέχρι Βαθμού 0/1 ^β	Ξαναρχίστε με μείωση της δόσης κατά 10 mg ^δ

^α Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάματα NCI

^β Σε περίπτωση διάρροιας, θα πρέπει να ληφθούν αμέσως αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα

(π.χ. λοπεραμίδη) και να συνεχιστούν για την επίμονη διάρροια μέχρι να πάψουν οι μαλακές κενώσεις του εντέρου.

^γ > 48 ώρες διάρροιας και/ή > 7 ημέρες εξανθήματος

^δ Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τα 20 mg/ημέρα, θα πρέπει να εξεταστεί η οριστική διακοπή του GIOTRIF

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει οξεία ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα της Διάμεσης Πνευμονοπάθειας (ΔΠ). Σ' αυτήν την περίπτωση η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι να ολοκληρωθεί η διαγνωστική διερεύνηση. Εάν διαγνωσθεί ΔΠ, το GIOTRIF θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία, όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4).

Παραληφθείσα δόση

Εάν μία δόση παραληφθεί, θα πρέπει να ληφθεί εντός της ίδιας ημέρας αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Ωστόσο, εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι σε λιγότερο από 8 ώρες, τότε η παραληφθείσα δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

Χρήση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Εάν πρέπει να ληφθούν αναστολείς της P-gp, θα πρέπει να χορηγηθούν με κλιμακωτές δόσεις, δηλαδή η δόση του αναστολέα της P-gp θα πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πιο μακριά χρονικά από τη δόση του GIOTRIF. Αυτό σημαίνει κατά προτίμηση με 6 ώρες (για αναστολείς της P-gp που χορηγούνται δύο φορές ημερησίως) ή με 12 ώρες (για αναστολείς της P-gp που χορηγούνται μία φορά ημερησίως) διαφορά από το GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο afatinib βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Προσαρμογές στην αρχική δόση δεν είναι απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-89 mL/min/1,73m²), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²) ή σοβαρή (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²) νεφρική δυσλειτουργία. Παρακολουθήστε τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²) και προσαρμόστε τη δόση του GIOTRIF σε περίπτωση που δεν γίνεται ανεκτή. Η θεραπεία με GIOTRIF δεν συνιστάται σε ασθενείς με eGFR < 15 mL/min/1,73m² ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο afatinib δε μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) ή μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Προσαρμογές στην αρχική δόση δεν είναι απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του GIOTRIF στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του MMKP. Ως εκ τούτου, η θεραπεία παιδιών ή εφήβων με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε συνιστάται.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Εάν η κατάποση ολόκληρων των δισκίων δεν είναι εφικτή, μπορεί να γίνει διασπορά των δισκίων με περίπου 100 ml πόσιμου μη ανθρακούχου νερού. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα υγρά. Το δισκίο θα πρέπει να ριχθεί στο νερό χωρίς να σπάσει και να αναδευθεί περιοδικά για το πολύ 15 λεπτά μέχρι να χωριστεί σε πολύ μικρά σωματίδια. Η διασπορά θα πρέπει να καταναλωθεί αμέσως. Το ποτήρι θα πρέπει να εκπλυθεί με περίπου 100 ml νερού, το οποίο επίσης θα πρέπει να καταναλωθεί. Η διασπορά μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικού σωλήνα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στο afatinib ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αξιολόγηση της κατάστασης του EGFR γονιδίου όσον αφορά στην ύπαρξη ή όχι μεταλλάξεων

Κατά την αξιολόγηση της κατάστασης του EGFR γονιδίου όσον αφορά στην ύπαρξη ή όχι μεταλλάξεων ενός ασθενή, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλά επικυρωμένη και αξιόπιστη μεθοδολογία, ώστε να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικοί ή ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

Διάρροια

Η διάρροια, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής διάρροιας, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάρροια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αφυδάτωση με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε θανατηφόρα έκβαση. Η διάρροια συνήθως εμφανίστηκε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Η διάρροια βαθμού 3 πιο συχνά εμφανίστηκε εντός των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας.

Η προληπτική αντιμετώπιση της διάρροιας που περιλαμβάνει επαρκή ενυδάτωση σε συνδυασμό με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα ειδικά κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας είναι σημαντική και θα πρέπει να ξεκινήσει με τα πρώτα σημάδια της διάρροιας. Αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λοπεραμίδη) θα πρέπει να χορηγούνται και εάν είναι απαραίτητο η δόση τους θα πρέπει να κλιμακωθεί μέχρι την υψηλότερη συνιστώμενη εγκεκριμένη δόση. Τα αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα στους ασθενείς, ώστε η θεραπεία να μπορεί να ξεκινήσει με τα πρώτα σημάδια της διάρροιας και να συνεχιστεί μέχρι οι μαλακές κενώσεις του εντέρου να σταματήσουν για 12 ώρες. Σε ασθενείς με σοβαρή διάρροια μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή και μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με το GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που εμφανίσουν σημάδια αφυδάτωσης μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση ενδοφλέβιων ηλεκτρολυτών και υγρών.

Ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με το δέρμα

Εξάνθημα/ακμή έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8). Γενικά, το εξάνθημα εκδηλώνεται ως ήπιο ή μέτριο ερυθματώδες και ομοιάζον με εξάνθημα ακμής, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί σε περιοχές εκτεθειμένες στον ήλιο. Ασθενείς που εκτίθενται στον ήλιο, θα πρέπει να συμβουλευονται για προστατευτικό ρουχισμό και χρήση αντηλιακού. Πρώιμη παρέμβαση (όπως ενυδατικές κρέμες, αντιβιοτικά) στις δερματολογικές αντιδράσεις μπορεί να διευκολύνει τη συνέχιση της θεραπείας με το GIOTRIF. Οι ασθενείς με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις μπορεί επίσης να χρειαστούν προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2), επιπρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση και τη συμβουλή ειδικού με εξειδίκευση στην αντιμετώπιση αυτών των δερματολογικών επιδράσεων.

Έχουν αναφερθεί πομφολυγώδεις, φλυκταινώδεις και αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδεικτικών του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρές πομφολυγώδεις, φλυκταινώδεις και αποφολιδωτικές καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Θηλυκό γένος, χαμηλό σωματικό βάρος και υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία

Υψηλότερη έκθεση στο afatinib έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς, ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος και σε εκείνους με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και πιο ειδικά διάρροιας, εξάνθηματος/ακμής και στοματίτιδας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ΔΠ)

Έχουν υπάρξει αναφορές ΔΠ ή ανεπιθύμητων ενεργειών που ομοιάζουν με ΔΠ (όπως διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αλλεργική κυψελιδίτιδα) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν GIOTRIF για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ. Ανεπιθύμητες ενέργειες που ομοιάζουν με ΔΠ αναφέρθηκαν στο 0,7 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με GIOTRIF σε όλες τις κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένου του 0,5% των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες που ομοιάζουν με ΔΠ CTCAE Βαθμού ≥ 3). Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ δεν έχουν μελετηθεί.

Προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων (δύσπνοια, βήχας, πυρετός) θα πρέπει να γίνεται, ώστε να αποκλειστεί η ΔΠ. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται όσο εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Εάν διαγνωστεί η ΔΠ, το GIOTRIF θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε λιγότερο από 1 % των ασθενών. Σε αυτούς τους ασθενείς, άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η προϋπάρχουσα ηπατική νόσος και/ή συννοσηρότητες που σχετίζονται με εξέλιξη της υποκείμενης κακοήθειας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο συνιστάται περιοδική εξέταση της ηπατικής λειτουργίας. Στις πιλοτικές δοκιμές η Βαθμού 3 αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) παρατηρήθηκε στο 2,4 % (LUX-Lung 3) και στο 1,6% (LUX-Lung 8) των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές ηπατικών ενζύμων που έλαβαν 40 mg/ημέρα. Στη LUX-Lung 3 οι Βαθμού 3 αυξημένες τιμές ALT/AST ήταν περίπου 3,5 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με μη φυσιολογικές αρχικές τιμές ηπατικών ενζύμων. Δεν υπήρχαν Βαθμού 3 αυξημένες τιμές ALT/AST σε ασθενείς με μη φυσιολογικές αρχικές τιμές ηπατικών ενζύμων στη LUX-Lung 8 (βλ. παράγραφο 4.8). Η διακοπή της δόσης μπορεί να καταστεί αναγκαία σε ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ λαμβάνουν το GIOTRIF, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Κερατίτιδα

Ασθενείς με συμπτώματα όπως οξεία ή επιδεινούμενη οφθαλμική φλεγμονή, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού και/ή εξέρυθροι οφθαλμοί θα πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε έναν εξειδικευμένο οφθαλμίατρο. Εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση ελκώδους κερατίτιδας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα. Εάν διαγνωσθεί κερατίτιδα, τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κερατίτιδας, ελκώδους κερατίτιδας ή σοβαρής ξηροφθαλμίας. Η χρήση φακών επαφής είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για κερατίτιδα και εξέλκωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αριστερή κοιλιακή λειτουργία

Αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετισθεί με αναστολή του HER2. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, δεν υπάρχει ένδειξη ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στην καρδιακή συσταλτικότητα. Ωστόσο, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μη φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ή σε αυτούς με σημαντικό καρδιολογικό ιστορικό. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιολογικά συμβάματα και σε αυτούς με καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν το LVEF, συστήνεται καρδιακή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης μιας εκτίμησης του LVEF προ έναρξης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σχετικά καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής καρδιακής παρακολούθησης συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF.

Σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο από το χαμηλότερο φυσιολογικό όριο του ιδρύματος θα πρέπει να γίνεται καρδιολογική εκτίμηση καθώς και προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις με την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp μπορεί να μειώσει την έκθεση στο afatinib (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Επιδράσεις των αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στο καρκίνο του μαστού (BCRP) στο afatinib

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το afatinib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Όταν ο ισχυρός αναστολέας της P-gp και της BCRP ριτοναβίρη (200 mg δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες) χορηγήθηκε 1 ώρα πριν από μία εφάπαξ δόση 20 mg GIOTRIF, η έκθεση στο afatinib αυξήθηκε κατά 48 % (περιοχή κάτω από την καμπύλη ($AUC_{0-\infty}$)) και 39 % (μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max})). Σε αντίθεση, όταν η ριτοναβίρη χορηγήθηκε παράλληλα ή 6 ώρες μετά από 40 mg GIOTRIF, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του afatinib ήταν 119 % ($AUC_{0-\infty}$) και 104 % (C_{max}) και 111 % ($AUC_{0-\infty}$) και 105 % (C_{max}), αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, συνιστάται η χορήγηση ισχυρών αναστολέων της P-gp (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται στους ριτοναβίρη, κυκλοσπορίνη Α, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη, τακρόλιμους, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη και αμιοδαρόνη) με κλιμακωτή δόση, κατά προτίμηση σε χρονικά διαστήματα που απέχουν 6 ώρες ή 12 ώρες από τη χορήγηση του GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις των επαγωγέων της P-gp στο afatinib

Προηγούμενη θεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα της P-gp, μείωσε την έκθεση πλάσματος στο afatinib κατά 34 % ($AUC_{0-\infty}$) και 22 % (C_{max}) μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 40 mg GIOTRIF. Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται στους ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) μπορεί να μειώσει την έκθεση στο afatinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις του afatinib στα υποστρώματα της P-gp

Με βάση *in vitro* δεδομένα, το afatinib είναι ένας μέτριος αναστολέας της P-gp. Ωστόσο, με βάση κλινικά δεδομένα θεωρείται απίθανο η θεραπεία με GIOTRIF να έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές στις συγκεντρώσεις πλάσματος άλλων υποστρωμάτων της P-gp.

Αλληλεπιδράσεις με την BCRP

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το afatinib είναι ένα υπόστρωμα και ένας αναστολέας του μεταφορέα BCRP. Το afatinib μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος χορηγούμενων υποστρωμάτων του BCRP (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται στη ροσουβαστατίνη και στη σουλφασαλαζίνη).

Επίδραση της τροφής στο afatinib

Συγχορήγηση ενός γεύματος υψηλού σε λιπαρά με το GIOTRIF είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση στην έκθεση στο afatinib κατά περίπου 50 % σε σχέση με το C_{max} και 39 % σε σχέση με το $AUC_{0-\infty}$. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Ως προληπτικό μέτρο, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με GIOTRIF. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση, θα πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς αντισυλληπτικές μέθοδοι.

Κύηση

Από άποψη μηχανισμού δράσης, όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως στόχο το EGFR έχουν πιθανότητα να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο.

Οι μελέτες σε ζώα με το afatinib δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν σημεία τερατογένεσης σε ύψος επιπέδου δόσεων που περιλαμβάνει ακόμα και θανατηφόρες δόσεις για τη μητέρα. Οι ανεπιθύμητες μεταβολές περιορίστηκαν στα τοξικά επίπεδα δόσεων. Ωστόσο, τα συστηματικά επίπεδα φαρμάκου που επετεύχθησαν στα ζώα ήταν είτε σε παρόμοιο εύρος είτε κάτω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στις έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη του GIOTRIF, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ζώα έδειξαν απέκκριση του afatinib στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση αυτό, είναι πιθανό το afatinib να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Οι μητέρες θα πρέπει να συμβουλευονται να μη θηλάζουν ενώ λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ανθρώπους με το afatinib. Τα διαθέσιμα μη κλινικά, τοξικολογικά δεδομένα έχουν δείξει επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα σε υψηλότερες δόσεις. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία ανεπιθύμητη επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το GIOTRIF έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα) έχουν αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8) οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα των ασθενών να οδηγήσουν ή να χειρισθούν μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι τύποι των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) ήταν γενικώς συσχετιζόμενοι με τον ανασταλτικό στον EGFR τρόπο δράσης του afatinib. Η περίληψη όλων των ΑΕ εμφανίζεται στον Πίνακα 2. Οι πιο συχνές ΑΕς ήταν η διάρροια και τα ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με το δέρμα (βλ. παράγραφο 4.4) καθώς επίσης η στοματίτιδα και η παρωνυχία (βλ. επίσης Πίνακα 3, 4 και 5). Συνολικά, η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) οδήγησε σε μικρότερη συχνότητα των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε ασθενείς που έλαβαν GIOTRIF 40 mg μία φορά την ημέρα, μειώσεις δόσεων λόγω ΑΕ έλαβαν χώρα στο 57 % των ασθενών στη δοκιμή LUX-Lung 3 και στο 25% των ασθενών στη δοκιμή LUX-Lung 8. Η διακοπή λόγω των ΑΕ διάρροια και εξάνθημα/ακμή ήταν 1,3 % και 0 % στη δοκιμή LUX-Lung 3 και 3,8% και 2,0% στη δοκιμή LUX-Lung 8, αντίστοιχα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μοιάζουν με ΔΠ αναφέρθηκαν στο 0,7 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με afatinib. Έχουν αναφερθεί πομφολυγώδεις, φλυκταινώδεις και αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδεικτικών του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης παρόλο που σε αυτές τις περιπτώσεις υπήρχαν δυνητικά εναλλακτικές αιτιολογίες (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις συχνότητες των ΑΕ από όλες τις μελέτες για ΜΜΚΠ και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία στην αγορά με ημερήσιες δόσεις του GIOTRIF ως μονοθεραπεία 40 mg ή 50 mg.

Οι παρακάτω όροι χρησιμοποιούνται για να κατατάξουν τις ΑΕς με βάση τη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Για κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2 : Σύνοψη των ΑΕ κατά κατηγορία συχνότητας

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παρωνυχία ¹	Κυστίτιδα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υποκαλιαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυσγευσία		
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία	Κερατίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη	Ρινόρροια	Διάμεση πνευμονοπάθεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Στοματίτιδα ² Ναυτία Έμετος	Δυσπεψία Χειλίτιδα	Παγκρεατίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ³ Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ⁴ Κνησμός ⁵ Ξηροδερμία ⁶	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Διαταραχές των ονύχων ⁸		Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁷ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁷
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική δυσλειτουργία/ Νεφρική ανεπάρκεια		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία		
Παρακλινικές εξετάσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο		

¹ Περιλαμβάνει Παρωνυχία, Λοίμωξη των ονύχων, Λοίμωξη της κοίτης των ονύχων

² Περιλαμβάνει Στοματίτιδα, Αφθώδη στοματίτιδα, Φλεγμονή βλεννογόνου, Εξέλκωση του στόματος, Διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου, Διάβρωση βλεννογόνου, Εξέλκωση βλεννογόνου

³ Περιλαμβάνει ομάδα προτιμώμενων όρων για το εξάνθημα

⁴ Περιλαμβάνει Ακμή, Φλυκταινώδη Ακμή, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή

⁵ Περιλαμβάνει Κνησμό, Γενικευμένο κνησμό

⁶ Περιλαμβάνει Ξηροδερμία, Σκασμένο δέρμα

⁷ Με βάση την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία στην αγορά

⁸ Περιλαμβάνει Διαταραχή των ονύχων, Ονυχόλυση, Τοξικότητα των ονύχων, Ονυχοκλασία, Είσφρηση Ονυχος, Βοθρία των ονύχων, Ονυχομάδηση, Αποχρωματισμός των ονύχων, Δυστροφία των ονύχων, Επηρμένες γραμμώσεις των ονύχων και Ονυχογρύπωση

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πολύ συχνές ΑΕς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GIOTRIF και εμφανίστηκαν τουλάχιστον στο 10 % των ασθενών των δοκιμών LUX-Lung 3 και LUX-Lung 7 συνοψίζονται σύμφωνα με τους Βαθμούς των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (NCI-CTC) στους Πίνακες 3 και 4.

Πίνακας 3: Πολύ συχνές ΑΕς στη δοκιμή LUX-Lung 3

Βαθμός NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/ημέρα) N=229			Pemetrexed/ Cisplatin N=111		
	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4
Προτιμώμενος Όρος MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>						
Παρωνυχία ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>						
Μειωμένη όρεξη	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>						
Επίσταξη	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>						
Διάρροια	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Στοματίτιδα ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Χειλίτιδα	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>						
Εξάνθημα ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Ξηροδερμία ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Κνησμός ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>						
Σωματικό βάρος μειωμένο	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Περιλαμβάνει Παρωνυχία, Λοίμωξη των ονύχων, Λοίμωξη της κοίτης των ονύχων

² Περιλαμβάνει Στοματίτιδα, Αφθώδης στοματίτιδα, Φλεγμονή βλεννογόνου, Εξέλκωση του στόματος, Διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου, Διάβρωση βλεννογόνου, Εξέλκωση βλεννογόνου

³ Περιλαμβάνει ομάδα προτιμώμενων όρων για το εξάνθημα

⁴ Περιλαμβάνει Ακμή, Ακμή φλυκταινώδης, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή

⁵ Περιλαμβάνει Ξηροδερμία, Σκασμένο δέρμα

⁶ Περιλαμβάνει Κνησμό, Γενικευμένο κνησμό

Πίνακας 4: Πολύ συχνές ΑΕς στη δοκιμή LUX Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/ ημέρα) N=160			Gefitinib N=159		
	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4
Βαθμός NCI CTC						
Προτιμώμενος Όρος MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>						
Παρωνυχία ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Κυστίτιδα ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>						
Μειωμένη όρεξη	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Υποκαλιαιμία ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>						
Ρινόρροια ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Επίσταξη	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>						
Διάρροια	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Στοματίτιδα ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Ναυτία	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Έμετος	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Δυσπεψία	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>						
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>						
Εξάνθημα ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Ξηροδερμία	32,5	0	0	39,6	0	0
Κνησμός ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>						
Πυρεξία	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>						
Σωματικό βάρος μειωμένο	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Περιλαμβάνει Παρωνυχία, Λοίμωξη των ονύχων, Λοίμωξη της κοίτης των ονύχων

² Περιλαμβάνει Κυστίτιδα, Λοίμωξη των ουροφόρων οδών

³ Περιλαμβάνει Υποκαλιαιμία, Χαμηλό κάλιο αίματος

⁴ Περιλαμβάνει Ρινόρροια, Φλεγμονή ρινός

⁵ Περιλαμβάνει Στοματίτιδα, Αφθώδη στοματίτιδα, Φλεγμονή βλεννογόνου, Εξέλκωση του στόματος, Διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου

⁶ Περιλαμβάνει ομάδα προτιμώμενων όρων για το εξάνθημα

⁷ Περιλαμβάνει Κνησμό, Γενικευμένο κνησμό

⁸ Περιλαμβάνει Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Ακμή

Μη φυσιολογικά αποτελέσματα ελέγχου ηπατικής λειτουργίας

Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στον έλεγχο λειτουργίας ήπατος (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης ALT και AST) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν GIOTRIF 40 mg. Αυτές οι αυξημένες τιμές ήταν κυρίως παροδικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή. Βαθμού 2 (> 2,5 έως 5,0 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) αυξημένες τιμές της ALT εμφανίστηκαν στο < 8 % των ασθενών που έλαβαν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Βαθμού 3 (> 5,0 έως 20,0 φορές πάνω από το ULN) αυξημένες τιμές εμφανίστηκαν στο < 4 % των ασθενών που έλαβαν GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πολύ συχνές ΑΕς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GIOTRIF εμφανίστηκαν τουλάχιστον στο 10 % των ασθενών της δοκιμής LUX-Lung 8 συνοψίζονται σύμφωνα με τους Βαθμούς των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (NCI-CTC) στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Πολύ συχνές ΑΕς στη δοκιμή LUX-Lung 8*

Βαθμός NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/ημέρα) N=392			Erlotinib N=395		
	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4
Προτιμώμενος Όρος MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>						
Παρωνυχία ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>						
Μειωμένη όρεξη	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>						
Διάρροια	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Στοματίτιδα ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Ναυτία	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>						
Εξάνθημα ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Δερματίτιδα που μοιάζει με ακμή ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

*Αναφέρει τη συχνότητα των ασθενών με ΑΕ κάθε αιτιολογίας

¹ Περιλαμβάνει Παρωνυχία, Λοίμωξη των ονύχων, Λοίμωξη της κοίτης των ονύχων

² Περιλαμβάνει Στοματίτιδα, Αφθώδης στοματίτιδα, Φλεγμονή βλεννογόνου, Εξέλκωση του στόματος, Διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου, Διάβρωση βλεννογόνου, Εξέλκωση βλεννογόνου

³ Περιλαμβάνει ομάδα προτιμώμενων όρων για το εξάνθημα

⁴ Περιλαμβάνει Ακμή, Ακμή φλυκταινώδης, Δερματίτιδα που μοιάζει με ακμή

Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης ALT και AST) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν GIOTRIF 40 mg. Αυτές οι αυξημένες τιμές ήταν κυρίως παροδικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή. Βαθμού 2 αυξημένες τιμές της ALT εμφανίστηκαν σε < 1 % των ασθενών και Βαθμού 3 αυξημένες τιμές εμφανίστηκαν στο 0,8 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με το GIOTRIF (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υψηλότερη δόση του afatinib που μελετήθηκε σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών σε κλινικές δοκιμές Φάσης I ήταν 160 mg μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες και 100 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις δόσεις ήταν κυρίως δερματολογικά (εξάνθημα/ακμή) και γαστρεντερικά συμβάματα (ειδικά διάρροια). Η υπερδοσολογία σε 2 υγιείς εφήβους που περιλάμβανε τη λήψη 360 mg του afatinib για τον καθένα (ως μέρος λήψης ανάμικτων φαρμάκων) συσχετίστηκε με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ναυτία, έμετος, εξασθένιση, ζάλη, κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος και αυξημένη αμυλάση (< 1,5 φορές ULN). Και τα δύο άτομα ανάρρωσαν από αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάματα.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Σε περιπτώσεις υποψίας υπερδοσολογίας, το GIOTRIF θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να παρασχεθεί υποστηρικτική φροντίδα.

Εάν ενδείκνυται, αποβολή του μη απορροφημένου afatinib μπορεί να επιτευχθεί με πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κίνησης, κωδικός ATC: L01XE13

Μηχανισμός δράσης

Το afatinib είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός, μη αντιστρέψιμος Αποκλειστής της Οικογένειας των ErbB. Το afatinib δεσμεύεται ομοιοπολικά και αποκλείει μη αντιστρεπτά την επικοινωνία μεταξύ όλων των ομο- και ετεροδιμερών που σχηματίζονται από τα μέλη της ErbB οικογένειας EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 και ErbB4.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Διαταραχές της μετάδοσης σήματος των ErbB που προκύπτουν από μεταλλάξεις και/ή ενίσχυση του υποδοχέα και/ή υπερέκφραση του προσδέτη του υποδοχέα συμβάλλουν στη δημιουργία κακοήθους φαινοτύπου. Η μετάλλαξη στο EGFR ορίζει έναν διαφορετικό μοριακό υπότυπο καρκίνου του πνεύμονα.

Σε μη κλινικά μοντέλα ασθενείας με απορρύθμιση της οδού μέσω του ErbB, το afatinib ως μονοθεραπεία αποκλείει αποτελεσματικά το σήμα μέσω του υποδοχέα ErbB με αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης ή τη συρρίκνωση του όγκου. Μη κλινικά και κλινικά μοντέλα MMKΠ με κοινές ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (Del 19, L858R) και αρκετές λιγότερο συχνές μεταλλάξεις του EGFR στο εξόνιο 18 (G719X) και στο εξόνιο 21 (L861Q) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη θεραπεία με το afatinib. Περιορισμένη μη κλινική και/ή κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε σε όγκους MMKΠ με μεταλλάξεις ένθεσης (insertion mutations) στο εξόνιο 20.

Η ανάπτυξη μιας δευτερογενούς μετάλλαξης T790M αποτελεί ένα μείζονα μηχανισμό επίκτητης αντοχής στην αφατινίμη και η γονιδιακή δόση του αλληλόμορφου που περιέχει T790M σχετίζεται με τον βαθμό αντοχής in vitro. Η μετάλλαξη T790M παρουσιάζεται στο 50% περίπου των όγκων ασθενών κατά την εξέλιξη της νόσου υπό αφατινίμη. Ως εκ τούτου, EGFR TKIs που στοχεύουν τη μετάλλαξη T790M μπορούν να θεωρηθούν ως η θεραπευτική επιλογή επόμενης γραμμής. Άλλοι δυνητικοί μηχανισμοί αντοχής στην αφατινίμη έχουν προταθεί προκλινικά και η ενίσχυση του γονιδίου MET έχει παρατηρηθεί κλινικά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

GIOTRIF σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με μεταλλάξεις EGFR

LUX-Lung 3

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του GIOTRIF στην πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με θετικό για μετάλλαξη EGFR, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ (σταδίου ΙΙΒ ή ΙV) εκτιμήθηκαν σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για την παρουσία 29 διαφορετικών μεταλλάξεων του EGFR με χρήση μιας μεθόδου (TheraScreen® : EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd) που βασίζεται στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) ώστε να λάβουν GIOTRIF 40 mg μία φορά την ημέρα ή έως 6 κύκλους pemetrexed/cisplatin. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 65 % ήταν γυναίκες, η διάμεση ηλικία ήταν τα 61 έτη, η αρχική λειτουργική κατάσταση (performance status) κατά ECOG ήταν 0 (39 %) ή 1 (61 %), 26 % ήταν Καυκάσιοι και 72 % ήταν Ασιάτες. Το 89% των ασθενών είχαν κοινές μεταλλάξεις του EGFR (Del 19 ή L858R).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), εκτιμώμενη από ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Κατά τη στιγμή της ανάλυσης, στις 14 Νοεμβρίου 2013, 176 ασθενείς (76,5%) στο σκέλος του afatinib και 70 ασθενείς (60,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας εμφάνισαν κάποιο συμβάν που συνέβαλε στην ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), δηλαδή εξέλιξη της νόσου όπως καθορίστηκε από την κεντρική ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης ή θάνατος. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρέχονται στην Εικόνα 1, και στους Πίνακες 6 και 7.

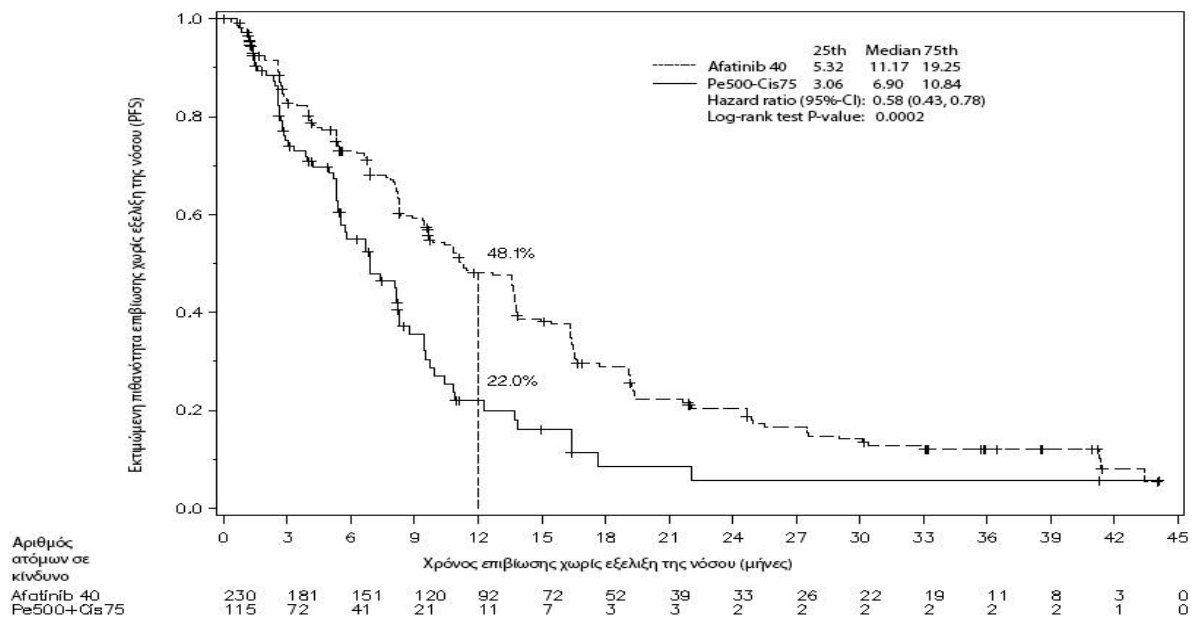
LUX-Lung 6

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του GIOTRIF σε Ασιάτες ασθενείς με θετικό για μετάλλαξη του EGFR, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα σταδίου ΙΙΒ/ΙV αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη. Παρόμοια με τη LUX-Lung 3, οι ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία εξετάστηκαν για την παρουσία μεταλλάξεων του EGFR με χρήση του TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 65% ήταν γυναίκες, η διάμεση ηλικία ήταν τα 58 έτη και όλοι οι ασθενείς ήταν Ασιάτες. Οι ασθενείς με κοινές μεταλλάξεις του EGFR αντιστοιχούσαν στο 89% του πληθυσμού της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) εκτιμώμενη από κεντρική ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Και οι δύο μελέτες κατέδειξαν σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στους θετικούς για μετάλλαξη του EGFR ασθενείς που έλαβαν το GIOTRIF συγκριτικά με χημειοθεραπεία. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στην Εικόνα 1 (LUX-Lung 3), και στους Πίνακες 6 και 7 (LUX-Lung 3 και 6). Ο Πίνακας 7 δείχνει τις εκβάσεις στις υπο-ομάδες ασθενών με δύο κοινές μεταλλάξεις του EGFR - Del 19 και L858R.

Διάγραμμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης ανά ομάδα θεραπείας στη δοκιμή LUX-Lung 3 (Συνολικός Πληθυσμός)



Πίνακας 6: Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του GIOTRIF έναντι των pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6) (Ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemetrexed/ Cisplatin (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemcitabine/ Cisplatin (N=122)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Μήνες (διάμεσος)	11,2	6,9	11,0	5,6
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-value ¹	0,0002		<0,0001	
Βαθμός PFS για 1 έτος	48,1%	22%	46,7%	2,1%
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Σχετικός λόγος Πιθανοτήτων (OR) (95%CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-value ¹	<0,0001		<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS) Μήνες (διάμεσος)	28,2	28,2	23,1	23,5
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-value ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-value για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου/συνολική επιβίωση βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank, p-value για το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) βάσει λογιστικής παλινδρόμησης

² CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

Πίνακας 7: Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) του GIOTRIF έναντι των pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6) στις προκαθορισμένες υπο-ομάδες μετάλλαξης του EGFR Del 19 και L858R (Ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	Pemetrexed/ Cisplatin (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemcitabine/ Cisplatin (N=62)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Μήνες (διάμεσος)	13,8	5,6	13,1	5,6
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-value ¹	<0,0001		<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS) Μήνες (διάμεσος)	33,3	21,1	31,4	18,4
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-value ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrexed/ Cisplatin (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemcitabine/ Cisplatin (N=46)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Μήνες (διάμεσος)	10,8	8,1	9,6	5,6
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-value ¹	0,2191		<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS) Μήνες (διάμεσος)	27,6	40,3	19,6	24,3
Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR) (95%CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-value ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-value για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου/συνολική επιβίωση βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank

Στην προκαθορισμένη υπο-ομάδα των κοινών μεταλλάξεων (συνδυασμός Del 19 και L858R), για το GIOTRIF και τη χημειοθεραπεία, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 13,6 μήνες έναντι 6,9 μήνες (HR 0,48, 95% CI 0,35-0,66, p< 0,0001, N=307) στη LUX-Lung 3, και 11,0 μήνες έναντι 5,6 μήνες (HR 0,24, 95% CI 0,17-0,35, p<0,0001, N=324) στη LUX-Lung 6, αντίστοιχα.

Το όφελος του PFS συνοδεύθηκε από βελτίωση στα σχετιζόμενα με την ασθένεια συμπτώματα και από καθυστέρηση του χρόνου μέχρι την επιδείνωση τους (βλ. Πίνακα 8). Οι μέσες βαθμολογίες σε σχέση με το χρόνο για τη συνολική ποιότητα ζωής, τη συνολική κατάσταση της υγείας και τη σωματική, γνωσιακή, κοινωνική και συναισθηματική λειτουργία και τη λειτουργία ρόλου ήταν σημαντικά καλύτερες για το GIOTRIF.

Πίνακας 8: Εκβάσεις συμπτωμάτων για το GIOTRIF έναντι της χημειοθεραπείας στις δοκιμές LUX-Lung 3 και LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Βήχας	Δύσπνοια	Πόνος
% ασθενών με βελτίωση ^α	67% έναντι 60%, p=0,2133	65% έναντι 50%, p=0,0078	60% έναντι 48%, p=0,0427
Καθυστέρηση του διάμεσου χρόνου μέχρι την επιδείνωση (μήνες) ^{α,β}	27,0 έναντι 8,0 HR 0,60, p=0,0062	10,4 έναντι 2,9 HR 0,68, p=0,0129	4,2 έναντι 3,1 HR 0,83, p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Βήχας	Δύσπνοια	Πόνος
% ασθενών με βελτίωση ^α	76% έναντι 55%, p=0,0003	71% έναντι 48%, p<0,0001	65% έναντι 47%, p=0,0017
Καθυστέρηση του διάμεσου χρόνου μέχρι την επιδείνωση (μήνες) ^{α,β}	31,1 έναντι 10,3 HR 0,46, p=0,0001	7,7 έναντι 1,7 HR 0,53, p< 0,0001	6,9 έναντι 3,4 HR 0,70, p=0,0220

^α τιμές που παρουσιάζονται για το GIOTRIF έναντι της χημειοθεραπείας, p-value βάσει λογιστικής παλινδρόμησης

^β p-value για το χρόνο μέχρι την επιδείνωση βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank

LUX-Lung 2

Η LUX-Lung 2 ήταν μία δοκιμή Φάσης II, ενός σκέλους, σε 129 μη-προθεραπευμένους με EGFR TKIs ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV θετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβαν afatinib ως πρώτη (N=61) ή δεύτερη γραμμή θεραπείας (N=68) (δηλαδή μετά από αποτυχία ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος). Σε 61 ασθενείς που έλαβαν afatinib ως πρώτη γραμμή θεραπείας, το ποσοστό Συνολικής Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) ήταν 65,6 % και το ποσοστό Ελέγχου Ασθένειας (DCR) ήταν 86,9 % σύμφωνα με την ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης, ενώ το διάμεσο PFS ήταν 12,0 μήνες. Η αποτελεσματικότητα ήταν ομοίως υψηλή και στην ομάδα των ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία (N=68, Ποσοστό Συνολικής Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) 57,4 %, διάμεσο PFS με βάση την ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης 8 μήνες). Η αναθεωρημένη Συνολική Επιβίωση (OS) για την πρώτη και τη δεύτερη γραμμή ήταν 31,7 μήνες και 23,6 μήνες, αντίστοιχα.

LUX-Lung 7

Η LUX-Lung 7 είναι μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή φάσης IIb που εκτιμά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του GIOTRIF σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα (σταδίου IIIB ή IV) θετικό για μεταλλάξεις του EGFR ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για την παρουσία ενεργοποιούμενων μεταλλάξεων του EGFR (Del 19 ή/και L858R) με χρήση του TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Οι ασθενείς (N=319) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για την από του στόματος λήψη 40 mg GIOTRIF® μία φορά την ημέρα (N=160) ή την από του στόματος λήψη 250 mg gefitinib μία φορά την ημέρα (N=159). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει της κατάστασης του EGFR γονιδίου όσον αφορά την ύπαρξη ή όχι μεταλλάξεων (Del 19, L858R) και της παρουσίας εγκεφαλικών μεταστάσεων (ναι, όχι).

Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 62 % ήταν γυναίκες, η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη, το 16% των ασθενών είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις, η αρχική λειτουργική κατάσταση (performance status) κατά ECOG ήταν 0 (31%) ή 1 (69%), 57% ήταν Ασιάτες και 43% μη Ασιάτες. Δείγμα όγκου των ασθενών με μετάλλαξη του EGFR κατηγοριοποιήθηκε είτε ως εξάλειψη στο εξόνιο 19 (58%) είτε ως αντικατάσταση L858R στο εξόνιο 21 (42%).

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως

αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη αρχή και τη συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR). Το GIOTRIF κατέδειξε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και στο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) στους ασθενείς θετικούς για μετάλλαξη του EGFR συγκριτικά με το gefitinib. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Στοιχεία αποτελεσματικότητας του GIOTRIF έναντι του gefitinib (LUX-Lung 7) βάσει της κύριας ανάλυσης του Αυγούστου 2015.

	GIOTRIF (N=160)	Gefitinib (N=159)	Σχετικός λόγος Κινδύνου (HR)/ Σχετικός λόγος Πιθανοτήτων (OR) (95%CI) p-value²
Διάμεση τιμή επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (μήνες), Συνολικός Πληθυσμός Δοκιμής	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Ποσοστό PFS 18 μηνών Ποσοστό PFS 24 μηνών	27% 18%	15% 8%	
Διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (OS) (μήνες)¹, Συνολικός Πληθυσμός Δοκιμής	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
Εν ζωή σε 18 μήνες Εν ζωή σε 24 μήνες	71% 61%	67% 51%	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹ Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) βάσει της κύριας ανάλυσης συνολικής επιβίωσης (OS) του Απριλίου 2016 σε ποσοστό συμβάντων 109 (68,1%) και 117 (73,6%) στα σκέλη του GIOTRIF και του gefitinib αντίστοιχα

² p-value για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου/συνολική επιβίωση βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank, p-value για το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) βάσει λογιστικής παλινδρόμησης

³ CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

Ο σχετικός λόγος κινδύνου (HR) για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) για τους ασθενείς με μεταλλάξεις Del 19 και L858R ήταν 0,76% (95% CI [0,55, 1,06], p=0,1071), και 0,71 (95% CI [0,47, 1,06], p=0,0856) αντίστοιχα για το afatinib έναντι του gefitinib.

Ανάλυση της αποτελεσματικότητας του GIOTRIF σε ασθενείς μη προθεραπευμένους με EGFR TKIs με όγκους που φέρουν μη συχνές μεταλλάξεις του EGFR (LUX-Lung 2, -3 και -6)

Σε τρεις κλινικές δοκιμές του GIOTRIF με προοπτική γοντύπηση όγκου (δοκιμές Φάσης 3 LUX-Lung 3 και -6, και δοκιμή ενός σκέλους Φάσης 2 LUX-Lung 2), διενεργήθηκε ανάλυση των δεδομένων από ένα σύνολο 75 ασθενών μη προθεραπευμένων με TKIs με προχωρημένο (σταδίου IIIb–IV) αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα που έφεραν μη συχνές μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίες ορίστηκαν ως όλες οι μεταλλάξεις εκτός από τις μεταλλάξεις Del 19 και L858R. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με GIOTRIF 40 mg (και στις τρεις δοκιμές) ή 50 mg (LUX-Lung 2) από του στόματος μία φορά την ημέρα.

Σε ασθενείς με όγκους που έφεραν είτε τη μετάλλαξη G719X (N=18), L861Q (N=16) ή τη μετάλλαξη υποκατάστασης S768I (N=8), το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 72,2%, 56,3%, 75,0%, αντίστοιχα, και η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 13,2 μήνες, 12,9 μήνες και 26,3 μήνες, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με όγκους που έφεραν ενθέσεις στο εξόνιο 20 (N=23), το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 8,7% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 7,1 μήνες. Σε ασθενείς με όγκους που έφεραν *de novo* μεταλλάξεις

T790M (N=14), το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 14,3% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 8,3 μήνες.

GIOTRIF σε ασθενείς με MMKP πλακώδους ιστολογικού τύπου

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του GIOTRIF σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο MMKP πλακώδους ιστολογικού τύπου εκτιμήθηκαν σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή φάσης III LUX-Lung 8. Οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 4 κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα στο πλαίσιο της πρώτης γραμμής τυχαιοποιήθηκαν ακολούθως 1:1 ώστε να λάβουν GIOTRIF 40 mg μία φορά την ημέρα ή erlotinib 150 mg έως την εξέλιξη της νόσου. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά φυλή (Ανατολικοί Ασιάτες έναντι μη Ανατολικών Ασιατών). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η OS. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ORR, το DCR, την αλλαγή στο μέγεθος του όγκου και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL).

Μεταξύ 795 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, η πλειοψηφία ήταν άρρενες (84%), λευκής φυλής (73%), τρέχοντες ή παρελθόντες καπνιστές (95%) με αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 1 (67%) και ECOG 0 (33%).

Το GIOTRIF σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας βελτίωσε σημαντικά την PFS και την OS των ασθενών με MMKP πλακώδους ιστολογικού τύπου σε σύγκριση με το erlotinib. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας τη στιγμή της κύριας ανάλυσης της OS, συμπεριλαμβανομένων όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών, συνοψίζονται στην Εικόνα 2 και στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για το GIOTRIF έναντι του erlotinib στη LUX-Lung 8, βάσει της κύριας ανάλυσης της OS, συμπεριλαμβανομένων όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών

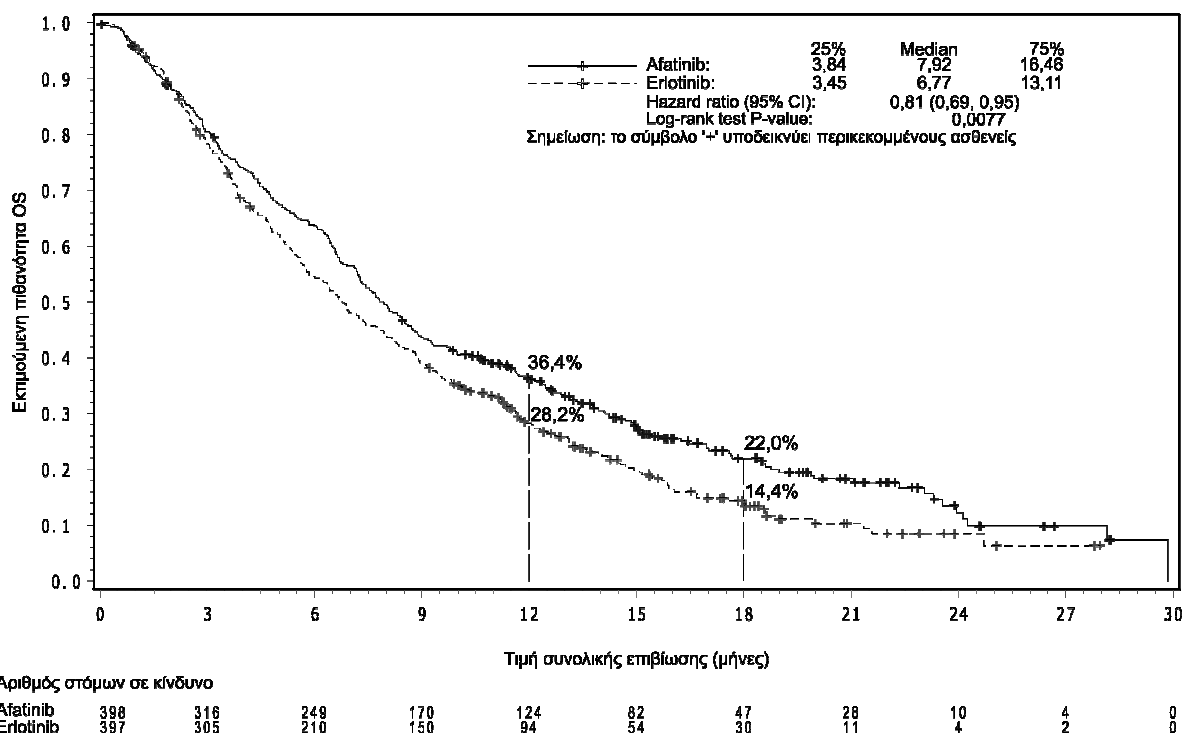
	GIOTRIF (N=398)	Erlotinib (n=397)	Σχετικός λόγος Κινδύνου/ Σχετικός λόγος Πιθανοτήτων (95%CI)	p-value²
PFS Μήνες (διάμεση τιμή)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69- 0,96)	0,0103
OS Μήνες (διάμεση τιμή)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69- 0,95)	0,0077
Εν ζωή σε 12 μήνες Εν ζωή σε 18 μήνες	36,4% 22,0%	28,2% 14,4%		
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98- 4,32)	0,0551
Διάρκεια ανταπόκρισης σε μήνες (διάμεση τιμή)	7,29	3,71		

¹CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

²p-value για PFS/OS βάσει της στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank, p-value για το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης βάσει λογιστικής παλινδρόμησης

Ο συνολικός λόγος κινδύνου για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών ήταν 0,68 (95% CI 0,55, 0,85) και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν 0,95 (95% CI 0,76, 1,19).

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για OS ανά ομάδα θεραπείας σε LUX-Lung 8



Το όφελος για την PFS συνοδεύεται από βελτίωση στα σχετικά με την ασθένεια συμπτώματα και καθυστέρηση του χρόνου έως την επιδείνωση (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11: Εκβάσεις συμπτωμάτων για το GIOTRIF έναντι του erlotinib στη δοκιμή LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Βήχας	Δύσπνοια	Πόνος
% των ασθενών που βελτιώθηκαν^{a, c}	43% έναντι 35%, p=0,0294	51% έναντι 44%, p=0,0605	40% έναντι 39%, p=0,7752
Καθυστέρηση του χρόνου έως την επιβίωση (μήνες)^{b, c}	4,5 έναντι 3,7 HR 0,89, p=0,2562	2,6 έναντι 1,9 HR 0,79, p=0,0078	2,5 έναντι 2,4 HR 0,99, p=0,8690

^a τιμές που παρουσιάζονται για το GIOTRIF έναντι erlotinib, p-value βάσει λογιστικής παλινδρόμησης

^b p-value για τον χρόνο έως την επιδείνωση βάσει στρωματοποιημένης δοκιμασίας log-rank

^c Οι τιμές p-values δεν ήταν προσαρμοσμένες για πολλαπλότητα.

Η αποτελεσματικότητα σε όγκους αρνητικούς για EGFR δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ενδείξεις για MMKP (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση του GIOTRIF, οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) του afatinib παρατηρήθηκαν περίπου 2 έως 5 ώρες μετά τη δόση. Οι τιμές C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ αυξήθηκαν ελαφρώς περισσότερο από αναλογικά στο εύρος δόσεων από 20 mg έως 50 mg για το GIOTRIF. Η συστηματική έκθεση στο afatinib είναι μειωμένη κατά 50 % (C_{max}) και 39 % ($AUC_{0-\infty}$), όταν χορηγείται με ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα πληθυσμού προερχόμενα από κλινικές δοκιμές σε διαφόρους τύπους όγκων, παρατηρήθηκε μία μέση μείωση 26 % στην $AUC_{\tau,ss}$ όταν καταναλώθηκε τροφή εντός 3 ωρών πριν ή 1 ώρα μετά τη λήψη GIOTRIF. Ως εκ τούτου, η τροφή δε θα πρέπει να καταναλώνεται για τουλάχιστον 3 ώρες πριν και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη GIOTRIF (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση του afatinib στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 95 %. Το afatinib δεσμεύεται στις πρωτεΐνες τόσο μη-ομοιοπολικά (τυπική πρωτεϊνική σύνδεση) όσο και ομοιοπολικά.

Βιομετασχηματισμός

Οι μεταβολικές αντιδράσεις που καταλύονται από ένζυμα παίζουν αμελητέο ρόλο για το afatinib *in vivo*. Οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες του afatinib ήταν ομοιοπολικές συνδέσεις με πρωτεΐνες.

Αποβολή

Στους ανθρώπους, η απέκκριση του afatinib γίνεται κυρίως με τα κόπρανα. Μετά από χορήγηση ενός πόσιμου διαλύματος 15 mg afatinib, το 85,4 % της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 4,3 % στα ούρα. Στη μητρική ένωση afatinib αντιστοιχούσε το 88 % της ανακτηθείσας δόσης. Το afatinib αποβάλλεται με ενεργό χρόνο ημιζωής περίπου 37 ώρες. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση του afatinib στο πλάσμα επιτεύχθηκε στη σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) μετά από 8 ημέρες πολλαπλής χορήγησης δόσεων του afatinib με αποτέλεσμα μία συσσώρευση κατά 2,77 φορές ($AUC_{0-\infty}$) και 2,11 φορές (C_{max}). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με afatinib για πάνω από 6 μήνες υπολογίστηκε ένας τελικός χρόνος ημιζωής 344 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από 5% μίας εφάπαξ δόσης του afatinib απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της έκθεσης στο afatinib μεταξύ ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και υγιών εθελοντών μετά από μία εφάπαξ δόση 40 mg GIOTRIF. Τα άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($n=8$, eGFR 30-59 mL/min/1,73m², σύμφωνα με τον τύπο Τροποποίησης της Δίαιτας στη Νεφρική Δυσλειτουργία [MDRD] είχαν μία έκθεση της τάξεως του 101% (C_{max}) και 122% (AUC_{0-tz}) σε σύγκριση με τους ελέγχους της καλής υγείας τους. Τα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($n=8$; eGFR 15-29 mL/min/1,73m² σύμφωνα με τον τύπο MDRD) είχαν μία έκθεση της τάξεως του 122% (C_{max}) και 150% (AUC_{0-tz}) συγκριτικά με τους ελέγχους της καλής υγείας τους. Σύμφωνα με αυτή τη δοκιμή και τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε διάφορους τύπους όγκων, συμπεραίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-89 mL/min/1,73m²), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²), ή σοβαρή (eGFR 15-29 mL/min/1,73m²) νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς, ωστόσο, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση (βλ. κατωτέρω «Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς» και παράγραφο 4.2). Το GIOTRIF δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με eGFR < 15 mL/min/1,73m² ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το afatinib απομακρύνεται κυρίως με απέκκριση μέσω της χολής/ κοπράνων. Τα άτομα με ήπια (Child Pugh A) ή μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν παρόμοια έκθεση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές μετά από μία εφάπαξ δόση 50 mg GIOTRIF. Αυτό είναι σε συμφωνία με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα προερχόμενα από κλινικές δοκιμές σε διαφόρους τύπους όγκων (βλ. κατωτέρω «Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς»). Προσαρμογές της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν κρίθηκαν απαραίτητες (βλ. παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική του afatinib δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού διεξήχθη σε 927 ασθενείς με καρκίνο (764 με ΜΜΚΠ) υπό μονοθεραπεία με GIOTRIF. Προσαρμογές της δόσης έναρξης δε θεωρήθηκαν απαραίτητες για οποιαδήποτε από τις μεταβλητές που εξετάστηκαν.

Ηλικία

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ηλικίας (εύρος: 28 έτη - 87 έτη) στη φαρμακοκινητική του afatinib.

Βάρος σώματος

Η έκθεση πλάσματος ($AUC_{\tau,ss}$) ήταν αυξημένη κατά 26 % για έναν ασθενή 42 κιλά (2,5^ο εκατοστημόριο) και μειωμένη κατά 22 % για έναν ασθενή 95 κιλά (97,5^ο εκατοστημόριο) σε σχέση με έναν ασθενή που ζυγίζει 62 κιλά (διάμεσο σωματικό βάρος των ασθενών στο συνολικό πληθυσμό ασθενών).

Φύλο

Οι γυναίκες ασθενείς είχαν μια έκθεση πλάσματος υψηλότερη κατά 15 % ($AUC_{\tau,ss}$, διορθωμένο βάρος σώματος) από ότι οι άνδρες ασθενείς.

Φυλή

Η φυλή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του afatinib με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, που συμπεριέλαβε ασθενείς από τις φυλετικές ομάδες Ασιατών, Λευκών και Μαύρων. Δεδομένα από φυλετικές ομάδες Μαύρων ήταν περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο afatinib αυξήθηκε μέτρια με μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης (CrCL, υπολογισμένη σύμφωνα με τον τύπο Cockcroft Gault), δηλαδή για έναν ασθενή με CrCL 60 mL/min ή 30 mL/min η έκθεση ($AUC_{\tau,ss}$) στο afatinib αυξήθηκε κατά 13 % και 42 %, αντίστοιχα και μειώθηκε κατά 6 % και 20 % για έναν ασθενή με CrCL 90 mL/min ή 120 mL/min, αντίστοιχα, σε σύγκριση με έναν ασθενή με CrCL 79 mL/min (διάμεση CrCL των ασθενών στο συνολικό πληθυσμό ασθενών που αναλύθηκε).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που προσδιορίστηκαν μετά από έλεγχο της ηπατικής τους λειτουργίας, δε συσχετίστηκαν με καμία σημαντική μεταβολή στην έκθεση στο afatinib. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα.

Άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών/εγγενείς παράγοντες

Άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών/εγγενείς παράγοντες που βρέθηκαν να έχουν σημαντική επίδραση στην έκθεση του afatinib ήταν: η λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (performance score), τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της αλκαλικής φωσφατάσης και της συνολικής πρωτεΐνης. Τα μεμονωμένα μεγέθη των επιδράσεων αυτών των παραγόντων δε θεωρήθηκαν κλινικώς σημαντικά. Ιστορικό καπνίσματος, κατανάλωσης οινοπνεύματος (περιορισμένα δεδομένα) ή παρουσία ηπατικών μεταστάσεων δεν είχαν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του afatinib.

Άλλες πληροφορίες για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπιδράσεις με συστήματα μεταφοράς φαρμάκων μέσω πρόσληψης

In vitro δεδομένα έδειξαν ότι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις του afatinib λόγω αναστολής των μεταφορέων OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 και OCT3 θεωρούνται μη πιθανές.

Αλληλεπιδράσεις με τα ένζυμα του Κυτοχρώματος P450 (CYP)

Στους ανθρώπους βρέθηκε ότι οι ενζυμικές μεταβολικές αντιδράσεις παίζουν αμελητέο ρόλο για το μεταβολισμό του afatinib. Περίπου 2 % της δόσης του afatinib μεταβολίστηκε από το FMO3 και η N-απομεθυλίωση εξαρτώμενη από το CYP3A4 ήταν τόσο μικρή σε ποσότητα ώστε δεν μπορούσε να προσδιορισθεί ποσοτικά.

Το afatinib δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ενζύμων του CYP. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό

προϊόν είναι απίθανο να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν ή μεταβολίζονται από τα ένζυμα του CYP.

Επίδραση της αναστολής της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A1 (UGT1A1) στο afatinib

In vitro δεδομένα έδειξαν ότι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το afatinib λόγω αναστολής του UGT1A1 θεωρούνται μη πιθανές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων σε μύες και επίμυες έδειξε χαμηλή πιθανότητα οξείας τοξικότητας από το afatinib. Σε μελέτες από του στόματος χορήγησης με επαναλαμβανόμενες δόσεις για έως 26 εβδομάδες σε επίμυες ή για 52 εβδομάδες σε ινδικά χοιρίδια, οι κύριες επιδράσεις προσδιορίστηκαν στο δέρμα (δερματικές διαταραχές, επιθηλιακή ατροφία και θυλακίτιδα σε επίμυες), το γαστρεντερικό σωλήνα (διάρροια, διαβρώσεις στο στομάχο, επιθηλιακή ατροφία σε επίμυες και ινδικά χοιρίδια) και στους νεφρούς (νέκρωση νεφρικής θηλής σε επίμυες). Ανάλογα με το εύρημα, αυτές οι διαταραχές εμφανίστηκαν σε επίπεδα έκθεσης κατώτερα, εντός του εύρους ή άνω των ορίων των σχετικών κλινικών επιπέδων. Επιπρόσθετα, ατροφία του επιθηλίου μέσω φαρμακοδυναμικών μηχανισμών παρατηρήθηκε σε διάφορα όργανα και στα δύο είδη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Με βάση το μηχανισμό δράσης, όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα με στόχο το EGFR συμπεριλαμβανομένου του GIOTRIF έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν βλάβη στο έμβryo. Οι μελέτες σχετικά με την ανάπτυξη του εμβρύου που διεξήχθησαν για το afatinib δεν ανέδειξαν τερατογένεση. Η αντίστοιχη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) ήταν είτε ελαφρώς άνω (2,2 φορές στους επίμυες) ή κάτω (0,3 φορές στους κονίκλους) σε σύγκριση με τα επίπεδα στους ασθενείς.

Ραδιοσημασμένο afatinib που χορηγήθηκε σε επίμυες από του στόματος την Ημέρα 11 της γαλουχίας απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα.

Μα μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες έως τη μέγιστη ανεκτή δόση δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση στη γονιμότητα. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC₀₋₂₄) σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες ήταν εντός του εύρους ή κάτω από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς (1,3 φορές και 0,51 φορές, αντίστοιχα).

Μία μελέτη σε επίμυες έως τη μέγιστη ανεκτή δόση δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση στην προ και μεταγεννητική ανάπτυξη. Η υψηλότερη συνολική συστηματική έκθεση (AUC₀₋₂₄) σε θηλυκούς επίμυες ήταν μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς (0,23 φορές).

Φωτοτοξικότητα

Ένας *in vitro* έλεγχος 3T3 έδειξε ότι το afatinib μπορεί να είναι δυνητικά φωτοτοξικό.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το GIOTRIF.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο (E551)

Κροσποβιδόνη (τύπου A)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Τάλκης (E553b)

Πολυσορβικό 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 και 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Τάλκης (E553b)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Ινδικοκαρμίνιο, αργιλίου υδροξειδίο (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητη κυψέλη μονής δόσης με φύλλο PVC/PVDC. Κάθε κυψέλη συσκευάζεται μαζί με ένα φακελλίσκο αποξηραντικού υλικού σε διαστρωματωμένο θύλακα αλουμινίου και περιέχει 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μεγέθη συσκευασίας των 7 x 1, 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Σεπτεμβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΨΕΛΗ για τα 20 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

GIOTRIF 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ για τα 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ για τα 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 20 mg δισκία
afatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΨΕΛΗ για τα 30 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

GIOTRIF 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ για τα 30 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ για τα 30 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 30 mg δισκία
afatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΨΕΛΗ 40 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

GIOTRIF 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ για τα 40 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ για τα 40 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 40 mg δισκία
afatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΨΕΛΗ για τα 50 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg afatinib (ως διμηλεϊνικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

GIOTRIF 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ για τα 50 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
afatinib

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ για τα 50 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GIOTRIF 50 mg δισκία
afatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν τη χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GIOTRIF 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία afatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF
3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του

Το GIOTRIF είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία afatinib. Λειτουργεί εμποδίζοντας τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται οικογένεια ErbB (συμπεριλαμβανομένου του EGFR [υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ή ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 και ErbB4). Αυτές οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στην αύξηση και στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και μπορούν να επηρεαστούν από αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που τα παράγουν. Αυτό το φάρμακο παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να αναστείλει την αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται από μόνο του στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα):

- που προσδιορίζεται από μία αλλαγή (μετάλλαξη) στο γονίδιο του EGFR. Το GIOTRIF μπορεί να σας συνταγογραφηθεί ως πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο ή αν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.
- πλακώδους ιστολογικού τύπου εάν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF

Μην πάρετε το GIOTRIF

- σε περίπτωση αλλεργίας στο afatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είστε γυναίκα, έχετε χαμηλό βάρος σώματος κάτω από 50 κιλά ή έχετε προβλήματα με τα νεφρά. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί περισσότερο στενά, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο εμφανείς.
- εάν έχετε ιστορικό πνευμονικής φλεγμονής (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ορισμένες ηπατικές εξετάσεις. Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο δε συνιστάται εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων όπως σοβαρή ξηροφθαλμία, φλεγμονή στη διαφανή στιβάδα στο μπροστινό μέρος του ματιού (κερατοειδής χιτώνας) ή έλκη στο εξωτερικό μέρος του ματιού ή εάν φοράτε φακούς επαφής.
- εάν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

- εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία στα πρώτα σημάδια της διάρροιας είναι σημαντική.
- εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Η έγκαιρη θεραπεία του δερματικού εξανθήματος είναι σημαντική.
- εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας φλεγμονής των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- εμφανίσετε οξύ ή επιδεινούμενο κοκκίνισμα και πόνο στο μάτι, αυξημένη δακρύρροια, θαμπή όραση και/ή ευαισθησία στο φως. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα θεραπεία.

Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το GIOTRIF δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και GIOTRIF

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ειδικότερα, εάν πάρετε τα παρακάτω φάρμακα πριν το GIOTRIF, αυτά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του GIOTRIF στο αίμα και έτσι τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν πιο μακριά χρονικά από το GIOTRIF. Αυτό σημαίνει κατά προτίμηση 6 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως) ή 12 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται μία φορά ημερησίως) διαφορά από το GIOTRIF:

- Ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη (εκτός από το σαμπουάν), ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, νελφίναβιρη, σακουιναβίρη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων.
- Βεραπαμίλη, κινιδίνη, αμιοδαρόνη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων της καρδιάς.
- Κυκλοσπορίνη Α, τακρόλιμους - φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του GIOTRIF:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη - που χρησιμοποιούνται για την αγωγή των σπασμών.
- Υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- Ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Ρωτήστε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι σχετικά με το πότε να λάβετε αυτά τα φάρμακα.

Το GIOTRIF μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αίματος άλλων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων άλλα όχι μόνο των:

- Σουλφασαλαζίνη, που χρησιμοποιείται για την αγωγή φλεγμονής/λοιμώξης.
- Ροσουβαστατίνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτά τα φάρμακα μαζί με το GIOTRIF.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του φαρμάκου. Αυτό διότι υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο αγέννητο παιδί.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί ή όχι.

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης αυτού του φαρμάκου, θα πρέπει να ζητήσετε από το γιατρό σας συμβουλή καθώς το σώμα σας μπορεί να μην έχει αποβάλλει πλήρως αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και επηρεάζουν την οπτική σας ικανότητα (π.χ. κοκκίνισμα και/ή ερεθισμός των οφθαλμών, ξηροφθαλμία, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως) ή την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας, συνιστάται να μην οδηγείτε ή να μην χειριστείτε μηχανήματα έως ότου υποχωρήσει η παρενέργεια (βλέπε παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το GIOTRIF περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει ένα σάκχαρο που ονομάζεται λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε μέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει (να αυξήσει ή να μειώσει) τη δόση σας αναλόγως του πόσο καλά ανέχεστε αυτό το φάρμακο.

Πότε να πάρετε το GIOTRIF

- Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς φαγητό
- Πάρτε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν το φαγητό ή
- Εάν έχετε ήδη φάει, περιμένετε τουλάχιστον 3 ώρες πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό κάνει ευκολότερο το να θυμάστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Μη σπάτε, μασάτε ή θρυμματίζετε το δισκίο.
- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι μεταλλικό νερό.

Το GIOTRIF είναι για λήψη από το στόμα. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση του δισκίου, διαλύστε το σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό. Μη χρησιμοποιήσετε άλλα υγρά. Ρίξτε το δισκίο στο νερό χωρίς να το θρυμματίσετε και αναδεύστε το ανά διαστήματα για περίπου 15 λεπτά μέχρι το δισκίο να διασπαστεί σε

πολύ μικρά σωματίδια. Πιείτε το υγρό αμέσως. Μετά γεμίστε ξανά το ποτήρι με νερό και πιείτε το ώστε να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο.

Εάν δεν είστε ικανός/ή να καταπιείτε και έχετε γαστρικό σωλήνα ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να παίρνετε το φάρμακο μέσω του σωλήνα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GIOTRIF από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Μπορεί να εμφανίσετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας και να σας χορηγήσει υποστηρικτική αγωγή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το GIOTRIF

- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας είναι σε περισσότερες από 8 ώρες, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι σε διάστημα μικρότερο από 8 ώρες, αγνοήστε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία στα κανονικά διαστήματα ως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία αντί για ένα την ίδια ώρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το GIOTRIF

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δεν παίρνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, ο καρκίνος σας μπορεί να αυξηθεί ξανά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το GIOTRIF μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας όσο το δυνατό συντομότερα εάν υποφέρετε από κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία:

- **Διάρροια** (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Διάρροια που διαρκεί πάνω από 2 ημέρες ή πιο σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), χαμηλό κάλιο αίματος (συχνές) και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (συχνές). Η διάρροια μπορεί να θεραπευτεί. Στα πρώτα συμπτώματα της διάρροιας πιείτε πολλά υγρά. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως και ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή όσο το δυνατόν νωρίτερα. Θα πρέπει να έχετε διαθέσιμο αντιδιαρροϊκό φάρμακο πριν ξεκινήσετε το GIOTRIF.
- **Δερματικό εξάνθημα** (πολύ συχνές). Είναι σημαντικό να θεραπεύσετε το εξάνθημα νωρίς. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν δείτε ότι ένα εξάνθημα αρχίζει να εμφανίζεται. Εάν η θεραπεία για το εξάνθημα δεν έχει αποτέλεσμα και το εξάνθημα γίνεται πιο σοβαρό (για παράδειγμα, εάν έχετε ξεφλούδισμα ή φουσκάλες στο δέρμα) θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως, καθώς εκείνος ίσως να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το GIOTRIF. Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί στις περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Συνιστάται προστασία από τον ήλιο με προστατευτικά ρούχα και αντηλιακό.
- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) που ονομάζεται “διάμεση πνευμονοπάθεια”. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό.

- **Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή**

Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί (επιπεφυκίτιδα/κερατοεπιπεφυκίτιδα εμφανίζεται συχνά και κερατίτιδα εμφανίζεται όχι συχνά). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα από τους οφθαλμούς όπως πόνο ή κοκκίνισμα ή ξηροφθαλμία.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πληγές στο στόμα και φλεγμονή
- Λοίμωξη στα νύχια
- Μειωμένη όρεξη
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Ναυτία
- Έμετος
- Κνησμός (φαγούρα)
- Ξηροδερμία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πόνος, κοκκίνισμα, πρήξιμο ή ξεφλούδισμα του δέρματος των χεριών και των πελμάτων
- Αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ασπαστική αμινοτρανσφεράση και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) σε εξετάσεις αίματος
- Φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας της κύστης με αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση (κυστίτιδα)
- Μη φυσιολογικές αισθήσεις της γεύσης (δυσγευσία)
- Πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, καούρα
- Φλεγμονή στα χείλη
- Σωματικό βάρος μειωμένο
- Καταρροή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πυρετός
- Προβλήματα των ονύχων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Σοβαρού βαθμού φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φακελλίσκο και στην κυψέλη μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GIOTRIF

- Η δραστική ουσία είναι το afatinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg afatinib (ως διμυλεϊνικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου (E551), κροσποβιδόνη τύπου A, στεατικό μαγνήσιο (E470b), υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), πολυσορβικό 80 (E433).

Εμφάνιση του GIOTRIF και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF 20 mg είναι λευκά έως κιτρινωπά και στρογγυλά. Έχουν τυπωμένο τον κωδικό "T20" στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 ή 4 διάτρητες μονοδοσικές κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και συσκευάζεται σε θύλακα αλουμινίου μαζί με ένα φακελλίσκο αποξηραντικού υλικού που δεν πρέπει να καταποθεί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GIOTRIF 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία afatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF
3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του

Το GIOTRIF είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία afatinib. Λειτουργεί εμποδίζοντας τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται οικογένεια ErbB (συμπεριλαμβανομένου του EGFR [υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ή ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 και ErbB4). Αυτές οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στην αύξηση και στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και μπορούν να επηρεαστούν από αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που τα παράγουν. Αυτό το φάρμακο παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να αναστείλει την αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται από μόνο του στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα):

- που προσδιορίζεται από μία αλλαγή (μετάλλαξη) στο γονίδιο του EGFR. Το GIOTRIF μπορεί να σας συνταγογραφηθεί ως πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο ή αν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.
- πλακώδους ιστολογικού τύπου εάν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF

Μην πάρετε το GIOTRIF

- σε περίπτωση αλλεργίας στο afatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είστε γυναίκα, έχετε χαμηλό βάρος σώματος κάτω από 50 κιλά ή έχετε προβλήματα με τα νεφρά. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί περισσότερο στενά, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο εμφανείς.
- εάν έχετε ιστορικό πνευμονικής φλεγμονής (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ορισμένες ηπατικές εξετάσεις. Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο δε συνιστάται εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων όπως σοβαρή ξηροφθαλμία, φλεγμονή στη διαφανή στιβάδα στο μπροστινό μέρος του ματιού (κερατοειδής χιτώνας) ή έλκη στο εξωτερικό μέρος του ματιού ή εάν φοράτε φακούς επαφής.
- εάν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων. Ο ιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

- εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία στα πρώτα σημάδια της διάρροιας είναι σημαντική.
- εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Η έγκαιρη θεραπεία του δερματικού εξανθήματος είναι σημαντική.
- εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας φλεγμονής των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- εμφανίσετε οξύ ή επιδεινούμενο κοκκίνισμα και πόνο στο μάτι, αυξημένη δακρύρροια, θαμπή όραση και/ή ευαισθησία στο φως. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα θεραπεία.

Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το GIOTRIF δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και GIOTRIF

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ειδικότερα, εάν πάρετε τα παρακάτω φάρμακα πριν το GIOTRIF, αυτά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του GIOTRIF στο αίμα και έτσι τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν πιο μακριά χρονικά από το GIOTRIF. Αυτό σημαίνει κατά προτίμηση 6 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως) ή 12 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται μία φορά ημερησίως) διαφορά από το GIOTRIF:

- Ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη (εκτός από το σαμπουάν), ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων.
- Βεραπαμίλη, κινιδίνη, αμιοδαρόνη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων της καρδιάς.
- Κυκλοσπορίνη Α, τακρόλιμους - φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του GIOTRIF:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη - που χρησιμοποιούνται για την αγωγή των σπασμών.
- Υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- Ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Ρωτήστε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι σχετικά με το πότε να λάβετε αυτά τα φάρμακα.

Το GIOTRIF μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αίματος άλλων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων άλλα όχι μόνο των:

- Σουλφασαλαζίνη, που χρησιμοποιείται για την αγωγή φλεγμονής/λοιμώξης.
- Ροσουβαστατίνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτά τα φάρμακα μαζί με το GIOTRIF.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του φαρμάκου. Αυτό διότι υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο αγέννητο παιδί.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί ή όχι.

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης αυτού του φαρμάκου, θα πρέπει να ζητήσετε από το γιατρό σας συμβουλή καθώς το σώμα σας μπορεί να μην έχει αποβάλλει πλήρως αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και επηρεάζουν την οπτική σας ικανότητα (π.χ. κοκκίνισμα και/ή ερεθισμός των οφθαλμών, ξηροφθαλμία, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως) ή την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας, συνιστάται να μην οδηγείτε ή να μην χειριστείτε μηχανήματα έως ότου υποχωρήσει η παρενέργεια (βλέπε παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το GIOTRIF περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει ένα σάκχαρο που ονομάζεται λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε μέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει (να αυξήσει ή να μειώσει) τη δόση σας αναλόγως του πόσο καλά ανέχεστε αυτό το φάρμακο.

Πότε να πάρετε το GIOTRIF

- Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς φαγητό
- Πάρτε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν το φαγητό ή
- Εάν έχετε ήδη φάει, περιμένετε τουλάχιστον 3 ώρες πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό κάνει ευκολότερο το να θυμάστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Μη σπάτε, μασάτε ή θρυμματίζετε το δισκίο.
- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι μεταλλικό νερό.

Το GIOTRIF είναι για λήψη από το στόμα. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση του δισκίου, διαλύστε το σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό. Μη χρησιμοποιήσετε άλλα υγρά. Ρίξτε το δισκίο στο νερό χωρίς να το

θρυμματίσετε και αναδεύστε το ανά διαστήματα για περίπου 15 λεπτά μέχρι το δισκίο να διασπαστεί σε πολύ μικρά σωματίδια. Πιείτε το υγρό αμέσως. Μετά γεμίστε ξανά το ποτήρι με νερό και πιείτε το ώστε να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο. Εάν δεν είστε ικανός/ή να καταπιείτε και έχετε γαστρικό σωλήνα ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να παίρνετε το φάρμακο μέσω του σωλήνα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GIOTRIF από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Μπορεί να εμφανίσετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας και να σας χορηγήσει υποστηρικτική αγωγή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το GIOTRIF

- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας είναι σε περισσότερες από 8 ώρες, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι σε διάστημα μικρότερο από 8 ώρες, αγνοήστε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία στα κανονικά διαστήματα ως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία αντί για ένα την ίδια ώρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το GIOTRIF

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δεν παίρνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, ο καρκίνος σας μπορεί να αυξηθεί ξανά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το GIOTRIF μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας όσο το δυνατό συντομότερα εάν υποφέρετε από κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία:

- **Διάρροια** (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Διάρροια που διαρκεί πάνω από 2 ημέρες ή πιο σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), χαμηλό κάλιο αίματος (συχνές) και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (συχνές). Η διάρροια μπορεί να θεραπευτεί. Στα πρώτα συμπτώματα της διάρροιας πιείτε πολλά υγρά. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως και ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή όσο το δυνατόν νωρίτερα. Θα πρέπει να έχετε διαθέσιμο αντιδιαρροϊκό φάρμακο πριν ξεκινήσετε το GIOTRIF.
- **Δερματικό εξάνθημα** (πολύ συχνές). Είναι σημαντικό να θεραπεύσετε το εξάνθημα νωρίς. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν δείτε ότι ένα εξάνθημα αρχίζει να εμφανίζεται. Εάν η θεραπεία για το εξάνθημα δεν έχει αποτέλεσμα και το εξάνθημα γίνεται πιο σοβαρό (για παράδειγμα, εάν έχετε ξεφλούδισμα ή φουσκάλες στο δέρμα) θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως, καθώς εκείνος ίσως να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το GIOTRIF. Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί στις περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Συνιστάται προστασία από τον ήλιο με προστατευτικά ρούχα και αντηλιακό.
- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) που ονομάζεται “διάμεση πνευμονοπάθεια”. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό.

- **Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή**

Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί (επιπεφυκίτιδα/κερατοεπιπεφυκίτιδα εμφανίζεται συχνά και κερατίτιδα εμφανίζεται όχι συχνά). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα από τους οφθαλμούς όπως πόνο ή κοκκίνισμα ή ξηροφθαλμία.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πληγές στο στόμα και φλεγμονή
- Λοίμωξη στα νύχια
- Μειωμένη όρεξη
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Ναυτία
- Έμετος
- Κνησμός (φαγούρα)
- Ξηροδερμία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πόνος, κοκκίνισμα, πρήξιμο ή ξεφλούδισμα του δέρματος των χεριών και των πελμάτων
- Αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ασπαστική αμινοτρανσφεράση και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) σε εξετάσεις αίματος
- Φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας της κύστης με αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση (κυστίτιδα)
- Μη φυσιολογικές αισθήσεις της γεύσης (δυσγευσία)
- Πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, καούρα
- Φλεγμονή στα χείλη
- Σωματικό βάρος μειωμένο
- Καταρροή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πυρετός
- Προβλήματα των ονύχων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Σοβαρού βαθμού φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φακελλίσκο και στην κυψέλη μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GIOTRIF

- Η δραστική ουσία είναι το afatinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg afatinib (ως διμλεϊνικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου (E551), κροσποβιδόνη τύπου A, στεατικό μαγνήσιο (E470b), υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), πολυσορβικό 80 (E433), ινδικοκαρμίνιο (E132), αργιλίου υδροξείδιο.

Εμφάνιση του GIOTRIF και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF 30 mg είναι σκούρα μπλε και στρογγυλά. Έχουν τυπωμένο τον κωδικό "T30" στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 ή 4 διάτρητες μονοδοσικές κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και συσκευάζεται σε θύλακα αλουμινίου μαζί με ένα φακελλίσκο αποξηραντικού υλικού που δεν πρέπει να καταποθεί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GIOTRIF 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία afatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF
3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του

Το GIOTRIF είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία afatinib. Λειτουργεί εμποδίζοντας τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται οικογένεια ErbB (συμπεριλαμβανομένου του EGFR [υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ή ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 και ErbB4). Αυτές οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στην αύξηση και στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και μπορούν να επηρεαστούν από αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που τα παράγουν. Αυτό το φάρμακο παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να αναστείλει την αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται από μόνο του στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα):

- που προσδιορίζεται από μία αλλαγή (μετάλλαξη) στο γονίδιο του EGFR. Το GIOTRIF μπορεί να σας συνταγογραφηθεί ως πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο ή αν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.
- πλακώδους ιστολογικού τύπου εάν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF

Μην πάρετε το GIOTRIF

- σε περίπτωση αλλεργίας στο afatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είστε γυναίκα, έχετε χαμηλό βάρος σώματος κάτω από 50 κιλά ή έχετε προβλήματα με τα νεφρά. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί περισσότερο στενά,

καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο εμφανείς.

- εάν έχετε ιστορικό πνευμονικής φλεγμονής (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ορισμένες ηπατικές εξετάσεις. Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο δε συνιστάται εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων όπως σοβαρή ξηροφθαλμία, φλεγμονή στη διαφανή στιβάδα στο μπροστινό μέρος του ματιού (κερατοειδής χιτώνας) ή έλκη στο εξωτερικό μέρος του ματιού ή εάν φοράτε φακούς επαφής.
- εάν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων. Ο ιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

- εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία στα πρώτα σημάδια της διάρροιας είναι σημαντική.
- εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Η έγκαιρη θεραπεία του δερματικού εξανθήματος είναι σημαντική.
- εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας φλεγμονής των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- εμφανίσετε οξύ ή επιδεινούμενο κοκκίνισμα και πόνο στο μάτι, αυξημένη δακρύρροια, θαμπή όραση και/ή ευαισθησία στο φως. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα θεραπεία.

Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το GIOTRIF δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και GIOTRIF

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ειδικότερα, εάν πάρετε τα παρακάτω φάρμακα πριν το GIOTRIF, αυτά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του GIOTRIF στο αίμα και έτσι τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν πιο μακριά χρονικά από το GIOTRIF. Αυτό σημαίνει κατά προτίμηση 6 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως) ή 12 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται μία φορά ημερησίως) διαφορά από το GIOTRIF:

- Ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη (εκτός από το σαμπουάν), ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, νελφίναβιρη, σακουιναβίρη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων.
- Βεραπαμίλη, κινιδίνη, αμιοδαρόνη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων της καρδιάς.
- Κυκλοσπορίνη Α, τακρόλιμους - φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του GIOTRIF:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη - που χρησιμοποιούνται για την αγωγή των σπασμών.
- Υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- Ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Ρωτήστε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι σχετικά με το πότε να λάβετε αυτά τα φάρμακα.

Το GIOTRIF μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αίματος άλλων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων άλλα όχι μόνο των:

- Σουλφασαλαζίνη, που χρησιμοποιείται για την αγωγή φλεγμονής/λοιμώξης.
- Ροσουβαστατίνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτά τα φάρμακα μαζί με το GIOTRIF.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του φαρμάκου. Αυτό διότι υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο αγέννητο παιδί.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί ή όχι.

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης αυτού του φαρμάκου, θα πρέπει να ζητήσετε από το γιατρό σας συμβουλή καθώς το σώμα σας μπορεί να μην έχει αποβάλλει πλήρως αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και επηρεάζουν την οπτική σας ικανότητα (π.χ. κοκκίνισμα και/ή ερεθισμός των οφθαλμών, ξηροφθαλμία, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως) ή την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας, συνιστάται να μην οδηγείτε ή να μην χειριστείτε μηχανήματα έως ότου υποχωρήσει η παρενέργεια (βλέπε παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το GIOTRIF περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει ένα σάκχαρο που ονομάζεται λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε μέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει (να αυξήσει ή να μειώσει) τη δόση σας αναλόγως του πόσο καλά ανέχεστε αυτό το φάρμακο.

Πότε να πάρετε το GIOTRIF

- Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς φαγητό
- Πάρτε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν το φαγητό ή
- Εάν έχετε ήδη φάει, περιμένετε τουλάχιστον 3 ώρες πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό κάνει ευκολότερο το να θυμάστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Μη σπάτε, μασάτε ή θρυμματίζετε το δισκίο.
- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι μεταλλικό νερό.

Το GIOTRIF είναι για λήψη από το στόμα. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση του δισκίου, διαλύστε το σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό. Μη χρησιμοποιήσετε άλλα υγρά. Ρίξτε το δισκίο στο νερό χωρίς να το θρυμματίσετε και αναδεύστε το ανά διαστήματα για περίπου 15 λεπτά μέχρι το δισκίο να διασπαστεί σε πολύ μικρά σωματίδια. Πιείτε το υγρό αμέσως. Μετά γεμίστε ξανά το ποτήρι με νερό και πιείτε το ώστε να

διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο. Εάν δεν είστε ικανός/ή να καταπιείτε και έχετε γαστρικό σωλήνα ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να παίρνετε το φάρμακο μέσω του σωλήνα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GIOTRIF από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Μπορεί να εμφανίσετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας και να σας χορηγήσει υποστηρικτική αγωγή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το GIOTRIF

- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας είναι σε περισσότερες από 8 ώρες, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι σε διάστημα μικρότερο από 8 ώρες, αγνοήστε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία στα κανονικά διαστήματα ως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία αντί για ένα την ίδια ώρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το GIOTRIF

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δεν παίρνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, ο καρκίνος σας μπορεί να αυξηθεί ξανά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το GIOTRIF μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας όσο το δυνατό συντομότερα εάν υποφέρετε από κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία:

- **Διάρροια** (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Διάρροια που διαρκεί πάνω από 2 ημέρες ή πιο σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), χαμηλό κάλιο αίματος (συχνές) και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (συχνές). Η διάρροια μπορεί να θεραπευτεί. Στα πρώτα συμπτώματα της διάρροιας πιείτε πολλά υγρά. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως και ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή όσο το δυνατόν νωρίτερα. Θα πρέπει να έχετε διαθέσιμο αντιδιαρροϊκό φάρμακο πριν ξεκινήσετε το GIOTRIF.
- **Δερματικό εξάνθημα** (πολύ συχνές). Είναι σημαντικό να θεραπεύσετε το εξάνθημα νωρίς. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν δείτε ότι ένα εξάνθημα αρχίζει να εμφανίζεται. Εάν η θεραπεία για το εξάνθημα δεν έχει αποτέλεσμα και το εξάνθημα γίνεται πιο σοβαρό (για παράδειγμα, εάν έχετε ξεφλούδισμα ή φουσκάλες στο δέρμα) θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως, καθώς εκείνος ίσως να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το GIOTRIF. Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί στις περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Συνιστάται προστασία από τον ήλιο με προστατευτικά ρούχα και αντηλιακό.
- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) που ονομάζεται “διάμεση πνευμονοπάθεια”. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό.
- **Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή**

Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί (επιπεφυκίτιδα/κερατοεπιπεφυκίτιδα εμφανίζεται συχνά και κερατίτιδα εμφανίζεται όχι συχνά). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα από τους οφθαλμούς όπως πόνο ή κοκκίνισμα ή ξηροφθαλμία.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πληγές στο στόμα και φλεγμονή
- Λοίμωξη στα νύχια
- Μειωμένη όρεξη
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Ναυτία
- Έμετος
- Κνησμός (φαγούρα)
- Ξηροδερμία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πόνος, κοκκίνισμα, πρήξιμο ή ξεφλούδισμα του δέρματος των χεριών και των πελμάτων
- Αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ασπартική αμινοτρανσφεράση και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) σε εξετάσεις αίματος
- Φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας της κύστης με αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση (κυστίτιδα)
- Μη φυσιολογικές αισθήσεις της γεύσης (δυσγευσία)
- Πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, καούρα
- Φλεγμονή στα χείλη
- Σωματικό βάρος μειωμένο
- Καταρροή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πυρετός
- Προβλήματα των ονύχων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Σοβαρού βαθμού φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φακελλίσκο και στην κυψέλη μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GIOTRIF

- Η δραστική ουσία είναι το afatinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg afatinib (ως διμυλεϊνικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου (E551), κροσποβιδόνη τύπου A, στεατικό μαγνήσιο (E470b), υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), πολυσορβικό 80 (E433), ινδικοκαρμίνιο (E132), αργιλίου υδροξείδιο.

Εμφάνιση του GIOTRIF και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF 40 mg είναι ανοιχτά μπλε και στρογγυλά. Έχουν τυπωμένο τον κωδικό "T40" στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 ή 4 διάτρητες μονοδοσικές κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και συσκευάζεται σε θύλακα αλουμινίου μαζί με ένα φακελλίσκο αποξηραντικού υλικού που δεν πρέπει να καταποθεί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GIOTRIF 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία afatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF
3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GIOTRIF και ποια είναι η χρήση του

Το GIOTRIF είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία afatinib. Λειτουργεί εμποδίζοντας τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται οικογένεια ErbB (συμπεριλαμβανομένου του EGFR [υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ή ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 και ErbB4). Αυτές οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στην αύξηση και στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και μπορούν να επηρεαστούν από αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που τα παράγουν. Αυτό το φάρμακο παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να αναστείλει την αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται από μόνο του στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα):

- που προσδιορίζεται από μία αλλαγή (μετάλλαξη) στο γονίδιο του EGFR. Το GIOTRIF μπορεί να σας συνταγογραφηθεί ως πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο ή αν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.
- πλακώδους ιστολογικού τύπου εάν η θεραπεία με προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ανεπαρκής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GIOTRIF

Μην πάρετε το GIOTRIF

- σε περίπτωση αλλεργίας στο afatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είστε γυναίκα, έχετε χαμηλό βάρος σώματος κάτω από 50 κιλά ή έχετε προβλήματα με τα νεφρά. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί περισσότερο στενά, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο εμφανείς.
- εάν έχετε ιστορικό πνευμονικής φλεγμονής (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ορισμένες ηπατικές εξετάσεις. Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο δε συνιστάται εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων όπως σοβαρή ξηροφθαλμία, φλεγμονή στη διαφανή στιβάδα στο μπροστινό μέρος του ματιού (κερατοειδής χιτώνας) ή έλκη στο εξωτερικό μέρος του ματιού ή εάν φοράτε φακούς επαφής.
- εάν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

- εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία στα πρώτα σημάδια της διάρροιας είναι σημαντική.
- εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Η έγκαιρη θεραπεία του δερματικού εξανθήματος είναι σημαντική.
- εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας φλεγμονής των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.
- εμφανίσετε οξύ ή επιδεινούμενο κοκκίνισμα και πόνο στο μάτι, αυξημένη δακρύρροια, θαμπή όραση και/ή ευαισθησία στο φως. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα θεραπεία.

Δείτε επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το GIOTRIF δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και GIOTRIF

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ειδικότερα, εάν πάρετε πριν το GIOTRIF, τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του GIOTRIF στο αίμα και έτσι τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν πιο μακριά χρονικά από το GIOTRIF. Αυτό σημαίνει κατά προτίμηση 6 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως) ή 12 ώρες (για φάρμακα που λαμβάνονται μία φορά ημερησίως) διαφορά από το GIOTRIF:

- Ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη (εκτός από το σαμπουάν), ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, νελφίναβιρη, σακουιναβίρη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων.
- Βεραπαμίλη, κινιδίνη, αμιοδαρόνη - που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων της καρδιάς.
- Κυκλοσπορίνη Α, τακρόλιμους - φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του GIOTRIF:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη - που χρησιμοποιούνται για την αγωγή των σπασμών.
- Υπερικό (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- Ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Ρωτήστε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι σχετικά με το πότε να λάβετε αυτά τα φάρμακα.

Το GIOTRIF μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αίματος άλλων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων άλλα όχι μόνο των:

- Σουλφασαλαζίνη, που χρησιμοποιείται για την αγωγή φλεγμονής/λοιμώξης.
- Ροσουβαστατίνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτά τα φάρμακα μαζί με το GIOTRIF.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του φαρμάκου. Αυτό διότι υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο αγέννητο παιδί.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί ή όχι.

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης αυτού του φαρμάκου, θα πρέπει να ζητήσετε από το γιατρό σας συμβουλή καθώς το σώμα σας μπορεί να μην έχει αποβάλλει πλήρως αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και επηρεάζουν την οπτική σας ικανότητα (π.χ. κοκκίνισμα και/ή ερεθισμός των οφθαλμών, ξηροφθαλμία, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως) ή την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας, συνιστάται να μην οδηγείτε ή να μην χειριστείτε μηχανήματα έως ότου υποχωρήσει η παρενέργεια (βλέπε παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το GIOTRIF περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει ένα σάκχαρο που ονομάζεται λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το GIOTRIF

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε μέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει (να αυξήσει ή να μειώσει) τη δόση σας αναλόγως του πόσο καλά ανέχεστε αυτό το φάρμακο.

Πότε να πάρετε το GIOTRIF

- Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς φαγητό
- Πάρτε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν το φαγητό ή
- Εάν έχετε ήδη φαει, περιμένετε τουλάχιστον 3 ώρες πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό κάνει ευκολότερο το να θυμάστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Μη σπάτε, μασάτε ή θρυμματίζετε το δισκίο.
- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι μεταλλικό νερό.

Το GIOTRIF είναι για λήψη από το στόμα. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση του δισκίου, διαλύστε το σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό. Μη χρησιμοποιήσετε άλλα υγρά. Ρίξτε το δισκίο στο νερό χωρίς να το

θρυμματίσετε και αναδεύστε το ανά διαστήματα για περίπου 15 λεπτά μέχρι το δισκίο να διασπαστεί σε πολύ μικρά σωματίδια. Πιείτε το υγρό αμέσως. Μετά γεμίστε ξανά το ποτήρι με νερό και πιείτε το ώστε να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο. Εάν δεν είστε ικανός/ή να καταπιείτε και έχετε γαστρικό σωλήνα ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να παίρνετε το φάρμακο μέσω του σωλήνα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GIOTRIF από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Μπορεί να εμφανίσετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας και να σας χορηγήσει υποστηρικτική αγωγή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το GIOTRIF

- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας είναι σε περισσότερες από 8 ώρες, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι σε διάστημα μικρότερο από 8 ώρες, αγνοήστε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία στα κανονικά διαστήματα ως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία αντί για ένα την ίδια ώρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το GIOTRIF

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δεν παίρνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, ο καρκίνος σας μπορεί να αυξηθεί ξανά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το GIOTRIF μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας όσο το δυνατό συντομότερα εάν υποφέρετε από κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία:

- **Διάρροια** (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Διάρροια που διαρκεί πάνω από 2 ημέρες ή πιο σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), χαμηλό κάλιο αίματος (συχνές) και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (συχνές). Η διάρροια μπορεί να θεραπευτεί. Στα πρώτα συμπτώματα της διάρροιας πιείτε πολλά υγρά. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως και ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή όσο το δυνατόν νωρίτερα. Θα πρέπει να έχετε διαθέσιμο αντιδιαρροϊκό φάρμακο πριν ξεκινήσετε το GIOTRIF.
- **Δερματικό εξάνθημα** (πολύ συχνές). Είναι σημαντικό να θεραπεύσετε το εξάνθημα νωρίς. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν δείτε ότι ένα εξάνθημα αρχίζει να εμφανίζεται. Εάν η θεραπεία για το εξάνθημα δεν έχει αποτέλεσμα και το εξάνθημα γίνεται πιο σοβαρό (για παράδειγμα, εάν έχετε ξεφλούδισμα ή φουσκάλες στο δέρμα) θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως, καθώς εκείνος ίσως να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το GIOTRIF. Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί στις περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Συνιστάται προστασία από τον ήλιο με προστατευτικά ρούχα και αντηλιακό.
- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) που ονομάζεται “διάμεση πνευμονοπάθεια”. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε νέα ή ξαφνική επιδείνωση της δύσπνοιας, πιθανώς με βήχα ή πυρετό.

- **Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή**
Οφθαλμικός ερεθισμός ή φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί (επιπεφυκίτιδα/κερατοεπιπεφυκίτιδα εμφανίζεται συχνά και κερατίτιδα εμφανίζεται όχι συχνά). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα από τους οφθαλμούς όπως πόνο ή κοκκίνισμα ή ξηροφθαλμία.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πληγές στο στόμα και φλεγμονή
- Λοίμωξη στα νύχια
- Μειωμένη όρεξη
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Ναυτία
- Έμετος
- Κνησμός (φαγούρα)
- Ξηροδερμία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πόνος, κοκκίνισμα, πρήξιμο ή ξεφλούδισμα του δέρματος των χεριών και των πελμάτων
- Αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ασπартική αμινοτρανσφεράση και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) σε εξετάσεις αίματος
- Φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας της κύστης με αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση (κυστίτιδα)
- Μη φυσιολογικές αισθήσεις της γεύσης (δυσγευσία)
- Πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, καούρα
- Φλεγμονή στα χείλη
- Σωματικό βάρος μειωμένο
- Καταρροή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πυρετός
- Προβλήματα των ονύχων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Σοβαρού βαθμού φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το GIOTRIF

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φακελλίσκο και στην κυψέλη μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GIOTRIF

- Η δραστική ουσία είναι το afatinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg afatinib (ως διηλεϊνικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κolloειδές οξείδιο του πυριτίου (E551), κροσποβιδόνη τύπου Α, στεατικό μαγνήσιο (E470b), υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), πολυσορβικό 80 (E433), ινδικοκαρμίνιο (E132), αργιλίου υδροξείδιο.

Εμφάνιση του GIOTRIF και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF 50 mg είναι σκούρα μπλε και ωσειδή. Έχουν τυπωμένο τον κωδικό "T50" στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία GIOTRIF είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 ή 4 διάτρητες μονοδοσικές κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και συσκευάζεται σε θύλακα αλουμινίου μαζί με ένα φακελλίσκο αποξηραντικού υλικού που δεν πρέπει να καταποθεί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.