

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 20 mg potahované tablety
GIOTRIF 30 mg potahované tablety
GIOTRIF 40 mg potahované tablety
GIOTRIF 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 118 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 30 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 176 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 40 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 235 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 50 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 294 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Bílá až nažloutlá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T20“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

Tmavě modrá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T30“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

Světle modrá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T40“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

Tmavě modrá oválná bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým kódem „T50“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

GIOTRIF je indikován jako monoterapie k léčbě

- dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI;
- dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Giotrif musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

Před zahájením léčby přípravkem Giotrif je třeba určit mutační stav EGFR (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka je 40 mg jednou denně.

Tento léčivý přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm (viz body 4.5 a 5.2).

V léčbě přípravkem Giotrif je nutno pokračovat až do případné progresy onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti léčby pacientem (viz dále tabulka 1).

Zvyšování dávky

Zvyšování dávky k maximu 50 mg/den lze zvažovat u pacientů, kteří tolerují úvodní dávku 40 mg/den (tj. neobjevil se u nich průjem, kožní vyrážka, stomatitida či jiné nežádoucí účinky dle obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků (CTCAE, *Common terminology criteria for adverse events*) se stupněm > 1) během prvního cyklu léčby (21 dnů u NSCLC s mutací EGFR a 28 dnů u skvamózního NSCLC). Dávka se nesmí zvyšovat u pacientů s dřívějším snížením dávky. Maximální denní dávka je 50 mg.

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Symptomatické nežádoucí účinky (například závažný či přetrvávající průjem nebo kožní nežádoucí účinky) lze úspěšně zvládnout přerušением léčby a snížením dávky nebo vysazením přípravku Giotrif, jak uvádí tabulka 1 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1: Informace o úpravě dávky z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek dle CTCAE ^a	Doporučené dávkování	
Stupeň 1 nebo stupeň 2	Bez přerušení ^b	Bez úpravy dávky
Stupeň 2 (dlouhotrvající ^c nebo netolerovatelný) nebo stupeň ≥ 3	Přerušit do dosažení stupně 0/1 ^b	Znovu zahájit dávkou sníženou o 10 mg ^d

^a Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků podle NCI (*National Cancer Institute*)

^b V případě vzniku průjmu je třeba ihned podat antidiarika (například loperamid) a pokračovat v jejich podávání při trvání průjmu, dokud neustane.

^c > 48 hodin trvání průjmu a/nebo > 7 dní kožní vyrážky

^d Jestliže pacient netoleruje 20 mg/den, je nutno zvážit trvalé vysazení přípravku Giotrif

Je třeba uvažovat o intersticiálním plicním onemocnění (ILD), pokud se u pacienta rozvíjí akutní nebo zhoršující se respirační příznaky, a v takovém případě je nutno léčbu přerušit až do získání výsledků příslušných vyšetření. Pokud je diagnostikováno ILD, je nutno podávání přípravku Giotrif vysadit a podle potřeby zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.4).

Opomenutá dávka

Pokud pacient zapomene užít dávku, je třeba ji užít tentýž den, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pokud však má užít další plánovanou dávku již za méně než 8 hodin, pak je třeba opomenutou dávku vynechat.

Podávání inhibitorů glykoproteinu P (P-gp inhibitorů)

Pokud je nutné podávání inhibitorů glykoproteinu P, je třeba jejich dávku podávat postupně, t.j. dávka inhibitoru P-gp se musí užít s co nejdelším časovým odstupem od dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro P-gp inhibitory podávané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro P-gp inhibitory podávané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bylo zjištěno, že u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) je expozice afatinibu zvýšena. Úpravy úvodní dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) a v případě netolerance upravte dávku přípravku GIOTRIF. Léčba přípravkem GIOTRIF se u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo na dialýze nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Expozice afatinibu není významně změněna u pacientů s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Úprava úvodní dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Léčivý přípravek nebyl studován u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Léčba se u této populace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití přípravku GIOTRIF v indikaci NSCLC u pediatrické populace není relevantní. Léčba dětí nebo dospívajících přípravkem GIOTRIF nebyla podporována klinickým hodnocením provedeným u pediatrických pacientů s jinými onemocněními (viz body 5.1 a 5.2). Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Proto se léčba dětí nebo dospívajících tímto léčivým přípravkem nedoporučuje.

Způsob podání

Léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutno spolknout vcelku a zapít vodou. Pokud není možné spolknout tablety celé, lze je rozpustit přibližně ve 100 ml pitné vody nesycené oxidem uhličitým. Žádné jiné tekutiny nelze použít. Tabletou je nutno vhodit do vody bez rozdrčení a příležitostně s ní míchat až po dobu 15 minut, dokud se nerozpadne na velice malé částice. Tuto disperzi je nutno ihned zkonzumovat. Sklenici je třeba vypláchnout pomocí přibližně 100 ml vody, kterou je také nutno vypít. Disperzi lze rovněž podávat cestou gastrické sondy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hodnocení mutačního stavu EGFR

Při hodnocení mutačního stavu EGFR u pacienta je důležité zvolit dobře validovanou a komplexní metodologii, aby nedocházelo k falešně negativním nebo falešně pozitivním výsledkům.

Průjem

Během léčby přípravkem GIOTRIF byl hlášen průjem, včetně závažného průjmu (viz bod 4.8). Následkem průjmu může být dehydratace s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, což ve vzácných

případech mělo fatální následky. Průjem obvykle nastal během prvních 2 týdnů léčby. Průjem stupně 3 se nejčastěji vyskytoval v prvních 6 týdnech léčby.

Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci kombinovanou s podáním antidiaroidů zejména v prvních 6 týdnech léčby a která je nutno zahájit již při prvních známkách průjmu. Je nutno podávat antidiaroida (například loperamid), a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroida musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjemové stolice neustanou po dobu 12 hodin. Pacienti se závažným průjmem mohou vyžadovat přerušování podávání, snížení dávky nebo vysazení léčby přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.2). Pacienti, u kterých nastala dehydratace, mohou vyžadovat intravenózní podání elektrolytů a tekutin.

Kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených tímto léčivým přípravkem byla hlášena vyrážka/akné (viz bod 4.8). Obecně se vyrážka projevuje jako erytematózní a akneiformní, lehká nebo středně těžká, a může se vyskytnout nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Časná intervence (jako jsou emolienta či antibiotika) může v případě kožních reakcí podpořit nepřerušovanou léčbu přípravkem GIOTRIF. Pacienti s těžkými kožními reakcemi mohou také vyžadovat dočasné přerušování léčby, snížení dávky (viz bod 4.2), dodatečnou léčebnou intervenci a odeslání ke specialistovi s odbornou erudiicí v ošetřování těchto dermatologických účinků.

Byly hlášeny stavy se vznikem bul, puchýřů nebo s exfoliací kůže, včetně vzácných případů připomínajících Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu. Léčba tímto léčivým přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní postižení (viz bod 4.8).

Ženské pohlaví, nižší tělesná hmotnost a existující porucha funkce ledvin

Vyšší expozice afatinibu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). To může vést k vyššímu riziku vývoje nežádoucích účinků, zejména průjmu, vyrážky/akné a stomatitidy. U pacientů s těmito rizikovými faktory se doporučuje přísnější sledování.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

U pacientů užívajících GIOTRIF k léčbě NSCLC byly hlášeny případy ILD nebo nežádoucích účinků připomínajících ILD (jako je infiltrace plic, pneumonitida, syndrom akutní respirační tísně, alergická alveolitida), a to včetně fatálních příhod. Nežádoucí účinky podobné ILD byly hlášeny u 0,7 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF ve všech klinických hodnoceních (včetně 0,5 % pacientů s nežádoucími účinky podobnými ILD se stupněm dle CTCAE 3 a vyšším). Pacienti s anamnézou ILD nebyli studováni.

K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo s nevysvětleným zhoršením plicních příznaků (dyspnoe, kašel, horečka). Léčba léčivým přípravkem musí být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Pokud je diagnostikováno ILD, je třeba podávání přípravku GIOTRIF trvale vysadit a podle potřeby zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.2).

Těžká porucha funkce jater

Jaterní selhání, včetně fatálních, byla hlášena během léčby tímto léčivým přípravkem u méně než 1 % pacientů. Zavádějící faktory u těchto pacientů zahrnovaly předchozí jaterní onemocnění a/nebo komorbidity spojené s progresí základního maligního onemocnění. U pacientů s předchozím jaterním onemocněním se doporučuje periodické vyšetřování jaterních testů. V klíčových klinických hodnoceních bylo zvýšení hodnot alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) stupně 3 pozorováno u 2,4 % (LUX-Lung 3) a 1,6 % (LUX-Lung 8) pacientů s normálními výchozími hodnotami jaterních testů, kteří byli léčeni dávkou 40 mg/den. V klinickém hodnocení LUX-Lung 3 bylo zvýšení ALT/AST stupně 3 přibližně 3,5násobné u pacientů s abnormálními výchozími hodnotami jaterních testů. V klinickém hodnocení LUX-Lung 8 se u pacientů s abnormálními výchozími jaterními testy nevyskytovala žádná zvýšení ALT/AST stupně 3 (viz bod 4.8). Může nastat

nutnost přerušit podávání přípravku u pacientů se zhoršením funkce jater (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých dojde k vývoji závažné poruchy funkce jater během užívání přípravku GIOTRIF, je nutno léčbu vysadit.

Gastrointestinální perforace

Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, gastrointestinální ulcerací v anamnéze, existující divertikulární nemocí, vřekem nebo metastázami ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, musí být léčba trvale vysazena.

Keratitida

Příznaky, jako je akutní nebo zhoršující se oční zánět, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest očí a/nebo zčervenání oka, je třeba okamžitě řešit za pomoci oftalmologa. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, je třeba léčbu přerušit nebo vysadit. Pokud je diagnostikována keratitida, je nutno pečlivě zvážit výhody a rizika pokračování léčby. Léčivý přípravek je nutno podávat s opatrností u pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerózní keratitidy nebo závažné suchosti očí. Rizikovým faktorem pro vznik keratitidy a ulcerací je také používání kontaktních čoček (viz bod 4.8).

Funkce levé komory

S inhibicí HER2 byla spojena dysfunkce levé srdeční komory. Na základě dostupných údajů z klinických hodnocení neexistují žádné náznaky, že tento léčivý přípravek vyvolává nežádoucí účinek na srdeční kontraktilitu. Léčivý přípravek však nebyl studován u pacientů s abnormální ejekční frakcí levé komory (LVEF) nebo u pacientů s významnou kardiální anamnézou. U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou LVEF ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. U pacientů, u kterých dojde k vývoji významných kardiálních potíží nebo příznaků během léčby, je nutno zvážit monitorování srdce, a to včetně zhodnocení LVEF.

U pacientů, jejichž hodnota ejekční frakce je nižší než místní dolní hranice normy, je nutno zvážit konzultaci kardiologa, stejně jako přerušení léčby nebo její vysazení.

Interakce s glykoproteinem P (P-gp)

Současná léčba silnými induktory P-gp může snížit expozici afatinibu (viz bod 4.5).

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s transportními systémy léčiv

Účinky inhibitorů P-gp a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein) na afatinib

In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Když byl podáván silný inhibitor P-gp a BCRP ritonavir (200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů) 1 hodinu před jednou dávkou 20 mg přípravku GIOTRIF, zvýšila se expozice afatinibu o 48 % (plocha pod křivkou ($AUC_{0-\infty}$)) a 39 % (maximální plazmatická koncentrace (C_{max})). Naproti tomu když byl ritonavir podán současně, respektive 6 hodin po dávce 40 mg přípravku GIOTRIF, byla relativní biologická dostupnost afatinibu 119 % ($AUC_{0-\infty}$) a 104 % (C_{max}), respektive 111 % ($AUC_{0-\infty}$) a 105 % (C_{max}). Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku GIOTRIF (viz bod 4.2).

Účinky induktorů P-gp na afatinib

Předlčení rifampicinem (600 mg jednou denně po dobu 7 dní), který je silným induktorem P-gp, snížilo plazmatickou expozici afatinibu o 34 % ($AUC_{0-\infty}$) a 22 % (C_{max}) po podání jedné 40mg dávky přípravku GIOTRIF. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) a dalších) mohou snížit expozici afatinibu (viz bod 4.4).

Účinky afatinibu na substráty P-gp

Na podkladě *in vitro* údajů je afatinib středně silným inhibitorem P-gp. Podle klinických údajů se však považuje za nepravděpodobné, že by léčba přípravkem GIOTRIF vedla ke změnám plazmatických koncentrací jiných substrátů P-gp.

Interakce s BCRP

In vitro studie svědčily o tom, že afatinib je substrátem a inhibitorem transportního proteinu BCRP. Afatinib může zvýšit biologickou dostupnost perorálně podávaných substrátů BCRP (včetně rosuvastatinu, sulfasalazinu a dalších).

Účinek potravy na afatinib

Současné podávání jídla s vysokým obsahem tuku spolu s přípravkem GIOTRIF vedlo k významnému snížení expozice afatinibu asi o 50 %, pokud jde o C_{max} , a o 39 %, pokud jde o $AUC_{0-\infty}$. Léčivý přípravek je nutno podávat bez jídla (viz body 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jako preventivní opatření musí být ženám ve fertilním věku doporučena opatření bránící vzniku těhotenství během léčby přípravkem GIOTRIF. Je třeba používat odpovídající antikoncepční metody, a to během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce.

Těhotenství

Mechanisticky vzato mají všechny léčivé přípravky cílené na EGFR potenciál způsobit poškození plodu.

Studie reprodukční toxicity s afatinibem provedené na zvířatech nenaznačily přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Studie na zvířatech nevykázaly žádné známky teratogenity až do úrovně letálních dávek pro matky. Nepříznivé změny byly omezeny na hladiny toxických dávek. Systémová expozice dosažená u zvířat se však pohybovala v podobném rozmezí nebo na nižších hladinách, než byly hladiny pozorované u pacientů (viz bod 5.3).

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Riziko pro člověka tudíž není známé. Pokud je přípravek GIOTRIF podáván v těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během užívání přípravku GIOTRIF nebo po jeho skončení, musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování afatinibu do mléka (viz bod 5.3). Na základě toho je pravděpodobné, že se afatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Matkám je nutno doporučit, aby při užívání tohoto léčivého přípravku nekojily.

Fertilita

Studie fertility u člověka nebyly s afatinibem provedeny. Dostupné neklinické toxikologické údaje ukázaly účinky na reprodukční orgány ve vyšších dávkách. Proto nelze nepříznivé účinky léčivého přípravku na fertilitu člověka vyloučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek GIOTRIF má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby byly u některých pacientů hlášeny oční nežádoucí účinky (konjunktivitida, suché oko, keratitida) (viz bod 4.8), které mohou ovlivnit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Typy nežádoucích účinků byly obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor EGFR. Souhrn všech nežádoucích účinků je uveden v tabulce 2. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem a nežádoucí účinky se vztahem ke kůži (viz bod 4.4), dále stomatitida a paronychie (viz také tabulka 3, 4 a 5). Snížení dávky (viz bod 4.2) vedlo celkově k nižší frekvenci častých nežádoucích účinků.

U pacientů léčených jednou denně přípravkem GIOTRIF v dávce 40 mg se snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků vyskytlo u 57 % pacientů v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 a u 25 % pacientů v hodnocení LUX-Lung 8. Vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků průjmu a vyrážky/akné bylo 1,3 %, respektive 0 % v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 a 3,8 %, respektive 2,0 % v klinickém hodnocení LUX-Lung 8.

Nežádoucí účinky podobné ILD byly hlášeny u 0,7 % pacientů léčených afatinibem. Hlášeny byly bulózní, puchýřnaté a exfoliativní kožní projevy, včetně vzácných případů podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu, i když v těchto případech byla možná alternativní etiologie (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 2 shrnuje četnosti nežádoucích účinků ze všech klinických hodnocení NSCLC a zkušeností s denním podáváním přípravku GIOTRIF v dávce 40 mg nebo 50 mg ve formě monoterapie po uvedení přípravku na trh. Pro klasifikaci nežádoucích účinků podle četnosti se užívají následující termíny: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků podle kategorie četnosti

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Paronychie ¹	Cystitida		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Dehydratace Hypokalemie		
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie		
Poruchy oka		Konjunktivitida Suché oko	Keratitida Abnormální růst očních řas	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Rinorea	Intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Stomatitida ² Nauzea Zvracení	Dyspepsie Cheilitida	Pankreatitida Gastrointestinální perforace	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninaminotransferázy Zvýšení aspartátaminotransferázy		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ³ Akneiformní dermatitida ⁴ Pruritus ⁵ Suchá kůže ⁶	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Poruchy nehtu ⁸		Stevensův-Johnsonův syndrom ⁷ Toxická epidermální nekrolýza ⁷
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové spasmy		
Poruchy ledvin a močových cest		Porucha funkce ledvin/renální selhání		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie		
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti		

¹ Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

⁵ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

⁶ Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

⁷ Na základě zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh

⁸ Zahrnuje poruchy nehtu, onycholýzu, toxické poškození nehtu, onychoklazi, zarůstání nehtu, dolíčkování nehtu, onychomadézu, změnu barvy nehtu, dystrofii nehtu, rýhování nehtu a onychogryfózu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Velmi časté nežádoucí účinky, které se v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 a LUX-Lung 7 u pacientů léčených přípravkem GIOTRIF vyskytly nejméně v 10 %, jsou v tabulkách 3 a 4 shrnuty podle obecných kritérií stupně toxicity Národního onkologického ústavu NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabulka 3: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/den) n = 229			pemetrexed/ cisplatina n = 111		
Stupeň dle NCI-CTC	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoliv stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Snížená chuť k jídlu	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Epistaxe	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitida ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitida	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiformní dermatitida ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Suchá kůže ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Vyšetření</i>						
Snížení tělesné hmotnosti	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

⁵ Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

⁶ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

Tabulka 4: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/den) n = 160			gefitinib n = 159		
Stupeň dle NCI-CTC	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoliv stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitida ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Snížená chuť k jídlu	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemie ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Rinorea ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxe	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitida ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nauzea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Zvracení	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>						
Zvýšení alaninaminotransferázy	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Suchá kůže	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiformní dermatitida ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Pyrexie	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Vyšetření</i>						
Snížení tělesné hmotnosti	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

² Zahrnuje cystitidu, infekci močových cest

³ Zahrnuje hypokalemii, sníženou hladinu draslíku v krvi

⁴ Zahrnuje rinoreu, nosní zánět

⁵ Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, slizniční erozi

⁶ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁷ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

⁸ Zahrnuje akneiformní dermatitidu, akné

Abnormality testů funkce jater

U pacientů užívajících přípravek GIOTRIF 40 mg byly pozorovány abnormality testů funkce jater (včetně zvýšení ALT a AST). Tato zvýšení byla převážně přechodná a nevedla k vysazení léčby. Stupeň 2 (> 2,5- až 5,0násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)) zvýšení ALT se vyskytl u < 8 % pacientů léčených tímto léčivým přípravkem. Stupeň 3 (> 5,0- až 20,0násobek ULN) zvýšení se vyskytl u < 4 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

V tabulce 5 jsou podle stupně závažnosti dle obecných kritérií stupně toxicity Národního onkologického ústavu (NCI-CTC, *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) shrnuty velmi časté nežádoucí účinky, které se v klinickém hodnocení LUX-Lung 8 vyskytly u nejméně 10 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF.

Tabulka 5: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/den) n = 392			erlotinib n = 395		
Stupeň dle NCI-CTC	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoliv stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Snížená chuť k jídlu	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitida ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nauzea	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiformní dermatitida ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

*Uvedeny jsou četnosti výskytu nežádoucích účinků bez ohledu na příčinu jejich vzniku

¹ Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

Abnormality testů funkce jater

U pacientů užívajících přípravek GIOTRIF 40 mg byly pozorovány abnormality testů funkce jater (včetně zvýšení ALT a AST). Tato zvýšení byla převážně přechodná a nevedla k vysazení léčby. Stupeň 2 zvýšení ALT se vyskytl u 1 % a stupeň 3 zvýšení u 0,8 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejvyšší dávka afatinibu studovaná u omezeného počtu pacientů v klinických hodnoceních fáze I byla 160 mg jednou denně po dobu 3 dní a 100 mg jednou denně po dobu 2 týdnů. Nežádoucí účinky pozorované při těchto dávkách byly primárně kožní (vyrážka/akné) a gastrointestinální (zejména průjem). Předávkování u 2 zdravých dospívajících spočívající v požití 360 mg afatinibu v obou případech (představovalo součást požití směsi léků) bylo spojeno s nežádoucími účinky – s nauzeou, zvracením, astenií, závratí, bolestí hlavy, bolestí břicha a zvýšením amylázy (< 1,5násobek ULN). Oba jedinci se z těchto nežádoucích příhod zotavili.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum pro případ předávkování tímto léčivým přípravkem. V případě podezření na předávkování je nutno přípravek GIOTRIF vysadit a zahájit podpůrnou péči.

Pokud je to indikováno, lze dosáhnout eliminace nevstřebaného afatinibu zvracením nebo laváží žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EB03

Mechanismus účinku

Afatinib je silný a selektivní ireverzibilní blokátor receptorové rodiny ErbB. Afatinib se na tyto receptory kovalentně váže a tím ireverzibilně blokuje signalizaci zprostředkovanou všemi homo- a heterodimery, které vytvářejí jednotliví členové rodiny receptorů ErbB – EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 a ErbB4.

Farmakodynamické účinky

K malignímu fenotypu přispívá aberantní signalizace ErbB spouštěná mutacemi receptorů a/nebo amplifikací a/nebo nadměrnou expresí ligandu pro daný receptor. Mutace EGFR definuje určitý molekulární podtyp plicního karcinomu.

V neklinických modelech onemocnění s deregulací drah ErbB monoterapie afatinibem blokuje efektivně signalizaci přes ErbB receptor, což má za následek inhibici růstu nádoru nebo regresi nádoru. Na léčbu afatinibem při neklinickém i klinickém použití jsou zvláště citlivé nádory NSCLC s běžnými aktivačními mutacemi EGFR (Del 19, L858R) a s několika méně běžnými mutacemi EGFR v exonu 18 (G719X) a exonu 21 (L861Q). Omezená neklinická a/nebo klinická aktivita byla pozorována u nádorů NSCLC s mutacemi typu inserce v exonu 20.

Akvizice sekundární mutace T790M je významným mechanismem získané rezistence vůči afatinibu a genová dávka alel s T790M koreluje se stupněm rezistence *in vitro*. Mutace T790M se vyskytuje přibližně u 50 % nádorů pacientů s progresí onemocnění při léčbě afatinibem, a proto lze v těchto případech EGFR TKI cílené na T790M považovat za možnou další linii léčby. Předklinicky byly zjištěny i další možné mechanismy rezistence vůči afatinibu a klinicky byla pozorována amplifikace genu MET.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek GIOTRIF u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutacemi EGFR

LUX-Lung 3

Při nasazení v první linii byla účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF hodnocena u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC (ve stadiu IIIB nebo IV) a s pozitivitou mutací EGFR v globálním, randomizovaném, multicentrickém, otevřeném klinickém hodnocení. U pacientů byl prováděn screening na přítomnost 29 různých mutací EGFR za použití metody na bázi polymerázové řetězové reakce (PCR) (*TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd*). Pacienti byli randomizováni (2 : 1) k léčbě buď přípravkem GIOTRIF 40 mg jednou denně nebo k léčbě až 6 cyklů pemetrexedu/cisplatiny. Mezi randomizovanými pacienty bylo 65 % žen, medián věku byl 61 let, výchozí hodnocení stavu výkonnosti dle ECOG bylo 0 (39 %) nebo 1 (61 %), 26 % pacientů bylo kavkazské rasy a 72 % tvořili Asiaté. Osmdesát devět procent pacientů mělo často se vyskytující mutace EGFR (Del 19 nebo L858R).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresce (PFS, *progression free survival*) podle nezávislého hodnocení; sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití a míru objektivní odpovědi. V době analýzy, 14. listopadu 2013, 176 pacientů (76,5 %) v ramenu s afatinibem a 70 pacientů (60,9 %) v ramenu s chemoterapií uvádělo příhodu přispívající k analýze PFS, tj. progresi onemocnění, jak ji stanovilo centrální nezávislé hodnocení, nebo úmrtí. Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulkách 6 a 7.

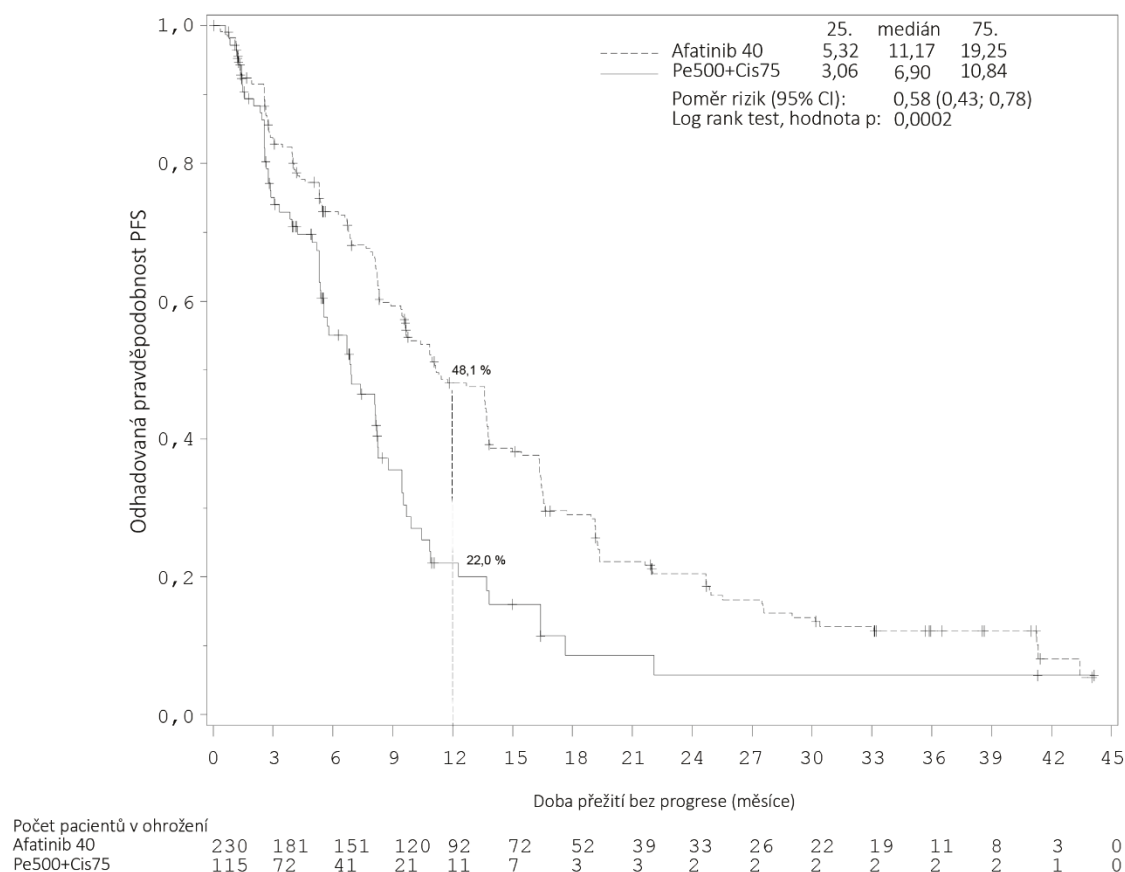
LUX-Lung 6

Účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF byla hodnocena v randomizovaném, multicentrickém, otevřeném klinickém hodnocení u asijských pacientů pozitivních na mutace EGFR s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem plic ve stadiu IIIB nebo IV. Podobně jako u LUX-Lung 3 podstoupili pacienti s dosud neléčeným NSCLC screeningové vyšetření na mutace EGFR za použití *TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd)*. Mezi randomizovanými pacienty bylo 65 % žen, medián věku byl 58 let a všichni pacienti byli asijského původu. Pacienti s často se vyskytujícími mutacemi EGFR představovali 89 % studijní populace.

Primárním cílovým parametrem bylo PFS, jak jej vyhodnotilo centrální nezávislé hodnocení; sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS, *overall survival*) a míru objektivní odpovědi (ORR, *overall response rate*).

Obě hodnocení prokázala významné zlepšení PFS u pacientů pozitivních na mutace EGFR léčených přípravkem GIOTRIF v porovnání s chemoterapií. Výsledky účinnosti jsou shrnuty na obrázku 1 (LUX-Lung 3) a v tabulkách 6 a 7 (LUX-Lung 3 a 6). Tabulka 7 ukazuje výsledky podskupin pacientů se dvěma častými mutacemi EGFR – Del 19 a L858R.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS podle nezávislého hodnocení a podle léčebných skupin v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 (celková populace)



Tabulka 6: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF oproti pemetrexedu/cisplatině (LUX-Lung 3), gemcitabinu/cisplatině (LUX-Lung 6) (nezávislé hodnocení)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (n = 230)	pemetrexed/ cisplatina (n = 115)	GIOTRIF (n = 242)	gemcitabin/ cisplatina (n = 122)
Přežití bez progrese Měsíce (medián)	11,2	6,9	11,0	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Hodnota p ¹	0,0002		< 0,0001	
Jednoroční výskyt PFS	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Míra objektivní odpovědi (CR + PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Poměr šancí (OR) (95% CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Hodnota p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové přežití (OS) Měsíce (medián)	28,2	28,2	23,1	23,5
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Hodnota p ¹	0,3850		0,6137	

¹ Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro míru objektivní odpovědi na základě logistické regrese

² CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

Tabulka 7: Výsledky účinnosti PFS a OS s přípravkem GIOTRIF oproti pemetrexedu/cisplatině (LUX-Lung 3), gemcitabinu/cisplatině (LUX-Lung 6) v předem definovaných podskupinách s mutacemi Del 19 a L858R v EGFR (nezávislé hodnocení)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Del 19	GIOTRIF (n = 112)	pemetrexed/ cisplatina (n = 57)	GIOTRIF (n = 124)	gemcitabin/ cisplatina (n = 62)
Přežití bez progresce Měsíce (medián)	13,8	5,6	13,1	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Hodnota p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové přežití (OS) Měsíce (medián)	33,3	21,1	31,4	18,4
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Hodnota p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (n = 91)	pemetrexed/ cisplatina (n = 47)	GIOTRIF (n = 92)	gemcitabin/ cisplatina (n = 46)
Přežití bez progresce Měsíce (medián)	10,8	8,1	9,6	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Hodnota p ¹	0,2191		< 0,0001	
Celkové přežití (OS) Měsíce (medián)	27,6	40,3	19,6	24,3
Poměr rizik (HR) (95% CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Hodnota p ¹	0,2919		0,3432	

¹ Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu

V předem definované podskupině běžných mutací (kombinace Del 19 a L858R) byl v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 medián PFS u přípravku GIOTRIF 13,6 měsíce oproti 6,9 měsíce u chemoterapie (HR 0,48; 95% CI 0,35-0,66; $p < 0,0001$; $n = 307$) a v hodnocení LUX-Lung 6 to bylo 11,0 měsíců oproti 5,6 měsíce (HR 0,24; 95% CI 0,17-0,35; $p < 0,0001$, $n = 324$).

Přínos v PFS byl provázen zlepšením příznaků souvisejících s onemocněním a oddálením času do zhoršení (viz tabulka 8). Průměrná skóre v průběhu času pro celkovou kvalitu života, celkový zdravotní stav a fyzické, funkční, kognitivní, sociální a emocionální fungování byla významně lepší u přípravku GIOTRIF.

Tabulka 8: Dopad na příznaky onemocnění u přípravku GIOTRIF oproti chemoterapii v klinických hodnoceních LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Kašel	Dyspnoe	Bolest
% zlepšených pacientů ^a	67 % vs. 60 %; p = 0,2133	65 % vs. 50 %; p = 0,0078	60 % vs. 48 %; p = 0,0427
Oddálení mediánu doby do zhoršení (v měsících) ^{a,b}	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Kašel	Dyspnoe	Bolest
% zlepšených pacientů ^a	76 % vs. 55 %; p = 0,0003	71 % vs. 48 %; p < 0,0001	65 % vs. 47 %; p = 0,0017
Oddálení mediánu doby do zhoršení (v měsících) ^{a,b}	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

^a Hodnoty uvedeny pro přípravek GIOTRIF oproti chemoterapii, hodnota p založena na logistické regresii

^b Hodnota p doby do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 bylo jednoramenné klinické hodnocení fáze II u 129 pacientů s plicním adenokarcinomem s mutacemi EGFR ve stadiu IIIB nebo IV dosud neléčených EGFR TKI. Pacienti byli zařazeni do léčby první linie (n = 61) nebo druhé linie (n = 68) (tj. po selhání jednoho předcházejícího režimu chemoterapie). U 61 pacientů léčených v první linii byla potvrzena ORR 65,6 % a míra kontroly onemocnění (DCR, *disease control rate*) byla 86,9 % podle nezávislého hodnocení. Medián PFS byl 12,0 měsíců podle nezávislého hodnocení. Podobně vysoká byla účinnost ve skupině pacientů, kteří dostali předcházející chemoterapii (n = 68; ORR 57,4 %; medián PFS podle nezávislého hodnocení 8 měsíců). Aktualizovaný medián OS pro první a druhou linii byl 31,7 měsíce, respektive 23,6 měsíce.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 je randomizované, globální, otevřené klinické hodnocení fáze IIb hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF v první linii léčby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem plic (stadium IIIB nebo IV) s mutacemi EGFR. Pacienti podstoupili screeningové vyšetření na přítomnost aktivačních mutací EGFR (Del 19 a/nebo L858R) pomocí sady TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Pacienti (n = 319) byli randomizováni (1 : 1) k léčbě přípravkem GIOTRIF 40 mg perorálně jednou denně (n = 160) nebo gefitinibem 250 mg perorálně jednou denně (n = 159). Randomizace byla stratifikována podle stavu mutace EGFR (Del 19, L858R) a přítomnosti metastáz v mozku (ano, ne).

Mezi randomizovanými pacienty bylo 62 % žen, medián věku byl 63 let, 16 % pacientů mělo metastázy v mozku, výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl 0 (31 %) nebo 1 (69 %), 57 % pacientů byli Asiaté a 43 % byli pacienti jiné rasy než asijské. Pacienti měli vzorek nádoru s mutací EGFR kategorizovanou buď jako delece v exonu 19 (58 %) nebo substituce L858R v exonu 21 (42 %).

Další primární cílové parametry zahrnují PFS hodnocené nezávislým hodnocením a OS. Sekundární cílové parametry zahrnují ORR a DCR. Přípravek GIOTRIF významně zlepšil PFS a ORR u pacientů pozitivních na mutaci EGFR v porovnání s gefitinibem. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF v porovnání s gefitinibem (LUX-Lung 7) na základě primární analýzy ze srpna 2015

	GIOTRIF (n = 160)	gefitinib (n = 159)	Poměr rizik/ poměr šancí (95% CI) Hodnota p²
Medián PFS (měsíce), celková populace klinického hodnocení	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18měsíční PFS	27 %	15 %	
24měsíční PFS	18 %	8 %	
Medián OS (měsíce)¹, celková populace klinického hodnocení	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Naživu po 18 měsících	71 %	67 %	
Naživu po 24 měsících	61 %	51 %	
Míra objektivní odpovědi (CR + PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ Výsledky OS vychází z primární analýzy OS z dubna 2016 s tím, že počet příhod byl 109 (68,1 %) pro rameno s přípravkem GIOTRIF a 117 (73,6 %) pro rameno s gefitinibem

² Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro výskyt objektivní odpovědi založena na stratifikované logistické regresi

³ CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

Poměr rizik PFS pro afatinib v porovnání s gefitinibem byl 0,76 (95% CI [0,55; 1,06]; p = 0,1071) u pacientů s mutacemi DEL 19 a 0,71 (95% CI [0,47; 1,06], p = 0,0856) u pacientů s mutacemi L858R.

Analýza účinnosti přípravku GIOTRIF u pacientů dosud neléčených EGFR TKI s nádory s méně častými mutacemi EGFR (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6)

Ve třech klinických hodnoceních přípravku GIOTRIF s prospektivní genotypizací nádoru (v klinických hodnoceních fáze 3 LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 a v klinickém hodnocení fáze 2 s jedním ramenem LUX-Lung 2) byla provedena analýza údajů od celkem 75 pacientů dosud neléčených TKI s pokročilým adenokarcinomem plic (stadium IIIb-IV) s méně častými mutacemi EGFR definovanými jako všechny mutace jiné než Del 19 a L858R. Pacienti byli léčeni přípravkem GIOTRIF v dávce 40 mg (všechna tři hodnocení) nebo 50 mg (LUX-Lung 2) perorálně jednou denně.

U pacientů se substituční mutací G719X (n = 18), L861Q (n = 16) nebo S768I (n = 8) byla potvrzená ORR 72,2 %, 56,3 %, respektive 75,0 % a medián trvání odpovědi byl 13,2 měsíce, 12,9 měsíce, respektive 26,3 měsíce.

U pacientů s nádory s inzerce v exonu 20 (n = 23) byla potvrzená ORR 8,7 % a medián trvání odpovědi byl 7,1 měsíce. U pacientů s nádory s *de novo* mutacemi T790M (n = 14) byla potvrzená ORR 14,3 % a medián trvání odpovědi byl 8,3 měsíce.

Přípravek GIOTRIF u pacientů s NSCLC skvamózní histologie

Účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF jako druhé linie léčby pacientů s pokročilým NSCLC skvamózní histologie byla zkoumána v randomizovaném, otevřeném, globálním klinickém hodnocení fáze III LUX-Lung 8. Pacienti, kterým byly v první linii podány nejméně 4 cykly terapie na bázi platiny, byli následně randomizováni 1 : 1 k podávání přípravku GIOTRIF 40 mg denně nebo erlotinibu 150 mg denně do progresu. Randomizace byla stratifikována dle rasy (východoasijská versus jiná než východoasijská). Primárním cílovým parametrem bylo PFS, OS bylo klíčovým sekundárním cílovým parametrem. K ostatním sekundárním cílovým parametrům patřily ORR, DCR, změna ve velikosti nádoru a HRQOL.

Mezi 795 randomizovanými pacienty byla většina mužů (84 %), jedinců kavkazského původu (73 %), současných nebo bývalých kuřáků (95 %) s výchozím výkonnostním stavem dle ECOG 1 (67 %) a 0 (33 %).

Přípravek GIOTRIF ve druhé linii v porovnání s erlotinibem významně zlepšil PFS a OS pacientů se skvamózním NSCLC. Výsledky účinnosti v době primární analýzy OS zahrnující všechny randomizované pacienty jsou shrnuty na obrázku 2 a v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF v porovnání s erlotinibem v klinickém hodnocení LUX-Lung 8 na základě primární analýzy OS zahrnující všechny randomizované pacienty

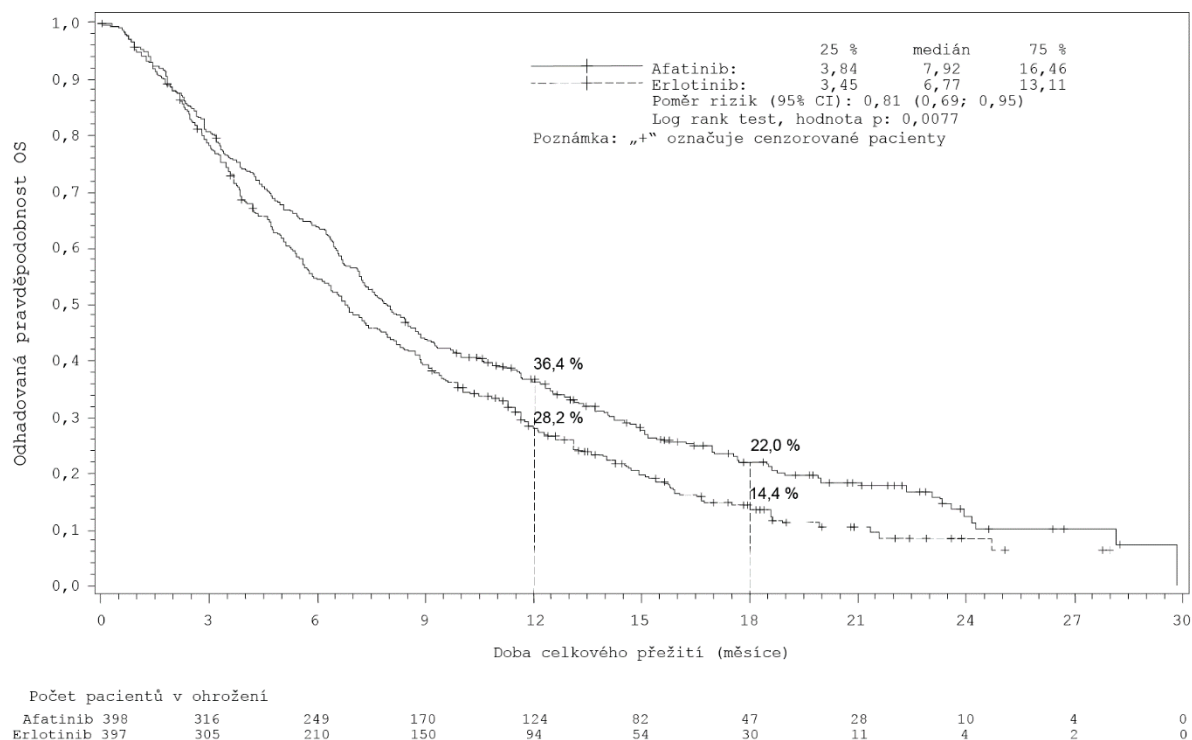
	GIOTRIF (n = 398)	erlotinib (n = 397)	Poměr rizik (HR)/ poměr šancí (OR) (95% CI)	Hodnota p²
PFS				
Měsíce (medián)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS				
Měsíce (medián)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Naživu po 12 měsících	36,4 %	28,2 %		
Naživu po 18 měsících	22,0 %	14,4 %		
Míra objektivní odpovědi (CR + PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Trvání odpovědi	7,29	3,71		
Měsíce (medián)				

¹ CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

² Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro míru objektivní odpovědi na základě logistické regrese

Poměr rizik pro celkové přežití byl 0,68 u pacientů ve věku < 65 let (95% CI 0,55; 0,85) a 0,95 (95% CI 0,76; 1,19) u pacientů ve věku 65 let a starších.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka pro OS dle léčebné skupiny v klinickém hodnocení LUX-Lung 8



Přínos s ohledem na PFS s sebou nesl zlepšení příznaků souvisejících s onemocněním a oddálení doby do zhoršení (viz tabulka 11).

Tabulka 11: Dopad na příznaky onemocnění u přípravku GIOTRIF v porovnání s erlotinibem v klinickém hodnocení LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

	Kašel	Dyspnoe	Bolest
% zlepšených pacientů^{a, c}	43 % vs. 35 %; p = 0,0294	51 % vs. 44 %; p = 0,0605	40 % vs. 39 %; p = 0,7752
Oddálení doby do zhoršení (v měsících)^{b, c}	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

^a Prezentovány jsou hodnoty pro přípravek GIOTRIF v porovnání s erlotinibem, hodnota p vychází z logistické regrese

^b Hodnota p pro dobu do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

^c Hodnoty p nebyly upraveny s ohledem na multiplicitu

Účinnost u EGFR negativních nádorů nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s tímto léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace v indikacích NSCLC (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Pediatrický vývoj však probíhal u pediatrických pacientů s jinými onemocněními.

V otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze I/II se zvyšováním dávky byly posuzovány bezpečnost a účinnost přípravku GIOTRIF u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 18 let s recidivujícími/refrakterními neuroektodermálními nádory, rhabdomyosarkomem a/nebo jinými solidními nádory se známou deregulací drah ErbB bez ohledu na histologický charakter nádoru. V části klinického hodnocení zjišťující optimální dávku bylo léčeno celkem 17 pacientů. V rozšiřující části klinického hodnocení zjišťující maximální tolerovanou dávku (MTD, *maximum tolerated dose*) dostávalo 39 pacientů vybraných na základě biomarkerů deregulace drah ErbB přípravek GIOTRIF

v dávce 18 mg/m²/den. V této rozšiřující části nebyla zjištěna žádná objektivní odpověď u 38 pacientů včetně 6 pacientů s refrakterním gliomem vyššího stupně (*high grade glioma*, HGG), 4 pacientů s difuzním intrinsickým pontinním gliomem (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), 8 pacientů s ependymomem a 20 pacientů s jiným histologickým nálezem. U jednoho pacienta s neurogliálním nádorem mozku s fúzí genů CLIP2-EGFR byla potvrzena částečná odpověď (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Profil nežádoucích účinků přípravku GIOTRIF u pediatrických pacientů odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku GIOTRIF byly pozorovány $C_{\max}$ afatinibu přibližně za 2 až 5 hodin po dávce. Hodnoty $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ se v dávkovém rozmezí 20 mg až 50 mg přípravku GIOTRIF zvýšily nepatrně více než proporcionálně. Systémová expozice afatinibu se snižuje o 50 % ($C_{\max}$) a 39 % ($AUC_{0-\infty}$), pokud je afatinib podáván spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku ve srovnání s podáním nalačno. Na základě populačních farmakokinetických údajů odvozených z klinických hodnocení u různých typů nádorů bylo pozorováno průměrné snížení $AUC_{\tau,ss}$ o 26 %, pokud byla konzumována potrava v průběhu 3 hodin před užitím nebo 1 hodinu po užití přípravku GIOTRIF. Proto nesmí být potrava konzumována nejméně 3 hodiny před užitím a nejméně 1 hodinu po užití přípravku GIOTRIF (viz body 4.2 a 4.5).

Distribuce

In vitro je u člověka afatinib vázán na proteiny plazmy přibližně z 95 %. Afatinib se váže na proteiny jak nekovalentně (tradiční vazba na proteiny), tak i kovalentně.

Biotransformace

Metabolické reakce katalyzované enzymy hrají u afatinibu *in vivo* zanedbatelnou roli. Kovalentní sloučeniny adiční k proteinům představovaly hlavní cirkulující metabolity afatinibu.

Eliminace

U člověka probíhá vylučování afatinibu primárně stolicí. Po podání perorálního roztoku 15 mg afatinibu je 85,4 % dávky zachyceno ve stolici a 4,3 % v moči. Mateřská sloučenina afatinibu odpovídala 88 % zachycené dávky. Efektivní poločas eliminace afatinibu je přibližně 37 hodin. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací afatinibu bylo tedy dosaženo během 8 dnů při opakovaném podávání afatinibu, což vedlo k akumulaci na 2,77násobek ($AUC_{0-\infty}$) a 2,11násobek ($C_{\max}$). U pacientů léčených afatinibem déle než 6 měsíců byl terminální poločas odhadnut na 344 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Méně než 5 % jedné dávky afatinibu se vylučuje ledvinami. Expozice afatinibu u subjektů s poruchou funkce ledvin byla porovnána se zdravými dobrovolníky po podání jedné dávky 40 mg přípravku GIOTRIF. Subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 8$; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² podle rovnice *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) vykazovaly ve srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 101 % ($C_{\max}$) a 122 % (AUC_{0-tz}). Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 8$; eGFR 15–29 ml/min/1,73 m², podle rovnice MDRD) vykazovaly ve srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 122 % ($C_{\max}$) a 150 % (AUC_{0-tz}). Na základě tohoto klinického hodnocení a populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických hodnocení u různých typů nádorů byl učiněn závěr, že není třeba upravovat úvodní dávky u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin, ale že pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat (viz „Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací“ uvedená níže a bod 4.2). Přípravek GIOTRIF nebyl hodnocen u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo na dialýze.

Porucha funkce jater

Afatinib se vylučuje zejména biliární/fekální exkrecí. Subjekty s lehkou (Child Pugh A) nebo se středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater měly podobnou expozici ve srovnání se zdravými dobrovolníky po podání jedné dávky přípravku GIOTRIF 50 mg. To je ve shodě s populačními farmakokinetickými údaji odvozenými z klinických hodnocení u různých typů nádorů (viz „Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací“ uvedená níže). Žádná úprava úvodní dávky není pokládána za nutnou u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Farmakokinetika afatinibu nebyla zkoumána u subjektů s těžkou poruchou (Child Pugh C) funkce jater (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 927 pacientů s karcinomem (764 mělo NSCLC), kteří užívali GIOTRIF v monoterapii. Žádná úprava úvodní dávky nebyla pokládána za nutnou pro kteroukoliv z následujících testovaných kovariant.

Věk

Nebyl pozorován žádný významný vliv věku (v rozmezí 28-87 let) na farmakokinetiku afatinibu.

Tělesná hmotnost

Plazmatická expozice ($AUC_{\tau,ss}$) byla zvýšena o 26 % u pacienta s tělesnou hmotností 42 kg (percentil 2,5) a snížena o 22 % u pacienta s hmotností 95 kg (percentil 97,5) v poměru k pacientovi o tělesné hmotnosti 62 kg (medián tělesné hmotnosti pacientů v celkové populaci pacientů).

Pohlaví

Ženy měly o 15 % vyšší plazmatickou expozici ($AUC_{\tau,ss}$, korigovaná tělesná hmotnost) než muži.

Rasa

Rasa neměla žádný vliv na farmakokinetiku afatinibu na základě populační farmakokinetické analýzy, včetně pacientů asijského, kavkazského a černošského původu. Údaje o černošských rasových skupinách byly omezené.

Porucha funkce ledvin

Expozice afatinibu se středně zvýšila s poklesem clearance kreatininu ($CrCl$ vypočítána podle Cockcrofta a Gaulta), tj. u pacienta s $CrCl$ 60 ml/min, respektive 30 ml/min se expozice ($AUC_{\tau,ss}$) afatinibu zvýšila o 13 %, respektive 42 % a snížila o 6 %, respektive 20 % u pacienta s $CrCl$ 90 ml/min, respektive 120 ml/min, a to ve srovnání s pacientem s $CrCl$ 79 ml/min (medián $CrCl$ pacientů v celkové analyzované populaci pacientů).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater identifikovaní podle abnormálních jaterních testů nevykazovali korelaci s žádnou významnou změnou expozice afatinibu. Pro středně těžkou a těžkou poruchu funkce jater byly dostupné omezené údaje.

Další charakteristiky pacientů/vnitřní faktory

Další charakteristiky pacientů/vnitřní faktory, u kterých byl zjištěn významný dopad na expozici afatinibu, byly: skóre výkonnosti dle ECOG, hladiny laktátdehydrogenázy, hladiny alkalické fosfatázy a celková bílkovina. Individuální velikosti účinku těchto kovariant byly považovány za klinicky nevýznamné. Anamnéza kouření, konzumace alkoholu (omezené údaje) nebo přítomnost metastáz v játrech neměly žádný významný dopad na farmakokinetiku afatinibu.

Pediatrická populace

Po podání afatinibu v dávce 18 mg/m² byla expozice v ustáleném stavu (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 18 let srovnatelná s expozicí zjištěnou u dospělých po podání 40-50 mg afatinibu (informace o použití u pediatrické populace viz také bod 4.2).

Další informace o lékových interakcích

Interakce s transportními systémy pro vychytávání léků

In vitro údaje svědčily o tom, že lékové interakce s afatinibem dané inhibicí transportérů OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a OCT3 jsou nepravděpodobné.

Interakce s enzymy cytochromu P450 (CYP)

U člověka bylo zjištěno, že při metabolismu afatinibu hrají enzymaticky katalyzované reakce zanedbatelnou roli. Přibližně 2 % z dávky afatinibu byla metabolizována FMO3 a N-demethylace závislá na CYP3A4 byla příliš nízká na to, aby ji bylo možno kvantitativně zjistit. Afatinib není inhibítozem ani induktorem CYP enzymů. Proto je nepravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval metabolismus jiných léků, které modulují enzymy CYP nebo jsou jimi metabolizovány.

Účinek inhibice UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) na afatinib

In vitro údaje svědčily o tom, že lékové interakce s afatinibem dané inhibicí UGT1A1 jsou nepravděpodobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perorální podání jedné dávky myším a potkanům svědčí o nízkém akutním toxickém potenciálu afatinibu. Ve studiích s opakovaným podáváním perorálních dávek v trvání až 26 týdnů u potkanů nebo až 52 týdnů u miniprasat byly hlavní účinky identifikovány v kůži (kožní změny, epiteliální atrofie a folikulitida u potkanů), v gastrointestinálním traktu (průjem, eroze žaludku, epiteliální atrofie u potkanů a miniprasat) a v ledvinách (papilární nekróza u potkanů). V závislosti na nálezech se tyto změny objevily při expozicích nižších, než nastávají při klinicky významných hladinách, při expozicích v jejich rozsahu nebo nad jejich rozsahem. Vedle toho byla v různých orgánech pozorována farmakodynamicky zprostředkovaná atrofie epitelů u obou druhů zvířat.

Reprodukční toxicita

Na základě mechanismu účinku všechny léčivé přípravky zacílené na EGFR včetně přípravku GIOTRIF mají potenciál způsobit poškození plodu. Embryofetální vývojové studie provedené u afatinibu neodhalily žádné známky teratogenity. Příslušná celková systémová expozice (AUC) byla buď mírně vyšší (2,2násobek u potkanů) nebo nižší (0,3násobek u králíků) ve srovnání s hladinami u pacientů.

Radioaktivně značený afatinib podaný perorálně potkanům 11. den laktace se vylučoval do mateřského mléka samic.

Studie fertility u samců a samic potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalily žádný významný vliv na fertilitu. Celková systémová expozice (AUC_{0-24}) u samců a samic potkanů se pohybovala v rozsahu expozice pozorované u pacientů nebo nižší (1,3násobek, respektive 0,51násobek).

Studie u potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalila žádný významný vliv na prenatální a postnatální vývoj. Nejvyšší celková systémová expozice (AUC_{0-24}) u samic potkanů byla nižší než pozorovaná u pacientů (0,23násobek).

Fototoxicita

Test 3T3 *in vitro* prokázal, že afatinib může mít fototoxický potenciál.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s přípravkem GIOTRIF provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Krospovidon (typ A)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Hypromelosa (E 464)
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Polysorbát 80 (E 433)

GIOTRIF 30, 40 a 50 mg potahované tablety

Hypromelosa (E 464)
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Polysorbát 80 (E 433)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC perforovaný jednodávkový blistr. Blistr je zabalen spolu se sáčkem vysoušedla v laminovaném hliníkovém obalu a obsahuje 7 × 1 potahovanou tabletu. Velikosti balení jsou 7 × 1, 14 × 1 nebo 28 × 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
FRANCIE

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (KRABÍČKA NA BLISTR pro 20 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GIOTRIF 20 mg potahované tablety
afatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 × 1 potahovaná tableta
14 × 1 potahovaná tableta
28 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GIOTRIF 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HLINÍKOVÝ OBAL pro 20 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

GIOTRIF 20 mg potahované tablety
afatinibum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ BLISTR pro 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 20 mg potahované tablety
afatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (KRABÍČKA NA BLISTR pro 30 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 30 mg potahované tablety
afatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 30 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 × 1 potahovaná tableta
14 × 1 potahovaná tableta
28 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GIOTRIF 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HLINÍKOVÝ OBAL pro 30 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

GIOTRIF 30 mg potahované tablety
afatinibum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ BLISTR pro 30 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 30 mg potahované tablety
afatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (KRABÍČKA NA BLISTR pro 40 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GIOTRIF 40 mg potahované tablety
afatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 40 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 × 1 potahovaná tableta
14 × 1 potahovaná tableta
28 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GIOTRIF 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HLINÍKOVÝ OBAL pro 40 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

GIOTRIF 40 mg potahované tablety
afatinibum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ BLISTR pro 40 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 40 mg potahované tablety
afatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL (KRABÍČKA NA BLISTR pro 50 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GIOTRIF 50 mg potahované tablety
afatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 50 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 × 1 potahovaná tableta
14 × 1 potahovaná tableta
28 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GIOTRIF 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HLINÍKOVÝ OBAL pro 50 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

GIOTRIF 50 mg potahované tablety
afatinibum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**PERFOROVANÝ BLISTR pro 50 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GIOTRIF 50 mg potahované tablety
afatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

GIOTRIF 20 mg potahované tablety afatinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Giotrif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat
3. Jak se Giotrif užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Giotrif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Giotrif a k čemu se používá

GIOTRIF je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku afatinib. Afatinib blokuje činnost skupiny bílkovin, která je známá pod názvem ErbB (včetně EGFR [receptoru pro epidermální růstový faktor neboli ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tyto bílkoviny jsou zapojeny do růstu a šíření buněk zhoubných nádorů a mohou být ovlivněny změnami (mutacemi) v genech, které je vytvářejí. Blokádou činnosti těchto bílkovin může tento léčivý přípravek bránit růstu a šíření buněk zhoubných nádorů.

Tento léčivý přípravek se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádoru plic (nemalobuněčného karcinomu plic):

- který je určen změnou v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (mutací genu pro EGFR). Giotrif Vám může být předepsán jako první léčba nebo pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.
- dlaždicobuněčného (skvamózního) typu, pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat

Neužívejte Giotrif

- jestliže jste alergický(á) na afatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste žena, Vaše tělesná hmotnost je nižší než 50 kg nebo máte problémy s ledvinami. Pokud se na Vás něco z toho vztahuje, lékař Vás může častěji kontrolovat, protože nežádoucí účinky mohou být výraznější.
- pokud se u Vás vyskytl plicní zánět s názvem intersticiální plicní onemocnění.
- pokud máte problémy s játry. Lékař Vám může provést vyšetření jaterních testů. Léčba tímto léčivým přípravkem se nedoporučuje, pokud máte těžké onemocnění jater.

- pokud se u Vás vyskytly oční problémy, jako je závažná suchost očí, zánět průhledné přední části oka (zánět rohovky) nebo vředy ve vnější části oka, nebo pokud používáte kontaktní čočky.
- pokud se u Vás vyskytly srdeční problémy. Lékař Vás může chtít častěji kontrolovat.

Během užívání tohoto přípravku informujte svého lékaře ihned:

- pokud se u Vás objeví průjem. Léčba při prvních známkách průjmu je důležitá.
- pokud se u Vás objeví kožní vyrážka. Včasná léčba kožní vyrážky je důležitá.
- pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo s horečkou. Může jít o příznaky plicního zánětu (intersticiální plicní onemocnění), které mohou ohrožovat život.
- pokud máte silnou bolest žaludku nebo střev, horečku, zimnici, pocit na zvracení, zvrácíte nebo máte tuhé či nafouklé břicho. Mohlo by se jednat o příznaky trhliny ve stěně žaludku nebo střev („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) vředy zažívacího (gastrointestinálního) traktu nebo divertikulární nemoc nebo pokud se v současnosti léčíte protizánětlivými léky (NSAID) (používanými k úlevě od bolesti a otoků) nebo steroidy (používanými u zánětů a alergií), protože ty mohou uvedené riziko zvyšovat.
- pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se zčervenání oka, bolest oka, zvýšené slzení očí, rozmazané vidění a/nebo precitlivělost na světlo. Může být nutné okamžitě zahájit léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Použití přípravku GIOTRIF u dětí nebo dospívajících se nedoporučuje. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a GIOTRIF

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména následně uvedené léčivé přípravky mohou zvýšit krevní hladinu přípravku GIOTRIF, pokud se užívají před přípravkem GIOTRIF. Z tohoto důvodu mohou zvýšit také riziko vzniku nežádoucích účinků. Tyto léky mají být proto užívány s co nejdelším časovým odstupem od užití dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro léky užívané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro léky užívané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (kromě šampónu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, sachinavir – užívané k léčbě různých druhů infekcí.
- Verapamil, chinidin, amiodaron – užívané k léčbě srdečních onemocnění.
- Cyklosporin A, takrolimus – léky, které působí na imunitní systém (obranyschopnost).

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – užívané k léčbě záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě depresí.
- Rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy.

Zeptejte se svého lékaře, pokud si nejste jistý(á), kdy máte užívat tyto léky.

GIOTRIF může zvýšit krevní hladiny jiných léků, mimo jiné u:

- Sulfasalazinu, který se užívá k léčbě zánětu/infekce.
- Rosuvastatinu, který se užívá ke snížení hladiny cholesterolu.

Informujte svého lékaře, než začnete užívat tyto léky společně s přípravkem GIOTRIF.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během užívání tohoto přípravku se musíte vyvarovat otěhotnění. Pokud můžete otěhotnět, je třeba, abyste používala odpovídající metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky tohoto přípravku. Důvodem je, že může dojít k poškození dosud nenarozeného dítěte.

Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, informujte ihned svého lékaře, který spolu s Vámi rozhodne, zda má léčba pokračovat nebo ne.

Pokud plánujete po užití poslední dávky přípravku otěhotnět, musíte se poradit s lékařem, protože lék nemusí být z těla ještě úplně odstraněn.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás v souvislosti s léčbou objeví příznaky ovlivňující zrak (například zčervenání a/nebo podráždění očí, suchost očí, slzení, přecitlivělost na světlo) nebo příznaky ovlivňující Vaši schopnost soustředění a reagování, doporučuje se neřítit a neobsluhovat stroje, a to až do vymizení těchto nežádoucích účinků (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Přípravek GIOTRIF obsahuje laktosu

Tento léčivý přípravek obsahuje cukr zvaný laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se GIOTRIF užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 40 mg denně.

Dávku, kterou dostáváte, může lékař přizpůsobit (zvýšit nebo snížit), a to v závislosti na tom, jak dobře tento přípravek snášíte.

Kdy užívat GIOTRIF

- Je důležité užívat tento přípravek bez jídla.
- Užívejte tento přípravek nejméně 1 hodinu před jídlem nebo,
- Pokud jste již jedl(a), vyčkejte nejméně 3 hodiny, než tento přípravek užijete.
- Užívejte tento přípravek jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu. To Vám usnadní si zapamatovat, že máte přípravek užít.
- Tabletou nelámejte, nežvýkejte ani nedrťte.
- Spolkněte tabletu vcelku a zapijte ji sklenicí neperlivé vody.

GIOTRIF se užívá ústy. Pokud máte potíže se spolknutím tablety, rozpust'te ji ve sklenici neperlivé vody. Žádnou jinou tekutinu nelze použít. Vhod'te tabletu do vody, aniž byste ji rozdrtil(a). Ve vodě s tabletou příležitostně míchejte po dobu až 15 minut, dokud se nerozpadne na drobné částičky. Tekutinu poté ihned vypijte. Pak sklenici znovu naplňte vodou a tuto vodu opět vypijte, aby bylo zajištěno, že jste užil(a) všechnu léčivou látku.

Pokud nejste schopen (schopna) polykat a máte zavedenou žaludeční sondu, lékař Vám může navrhnout, že Vám bude lék podáván cestou žaludeční sondy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku GIOTRIF, než jste měl(a)

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka. Může se u Vás objevit zvýšený výskyt nežádoucích účinků a lékař může přerušit Vaši léčbu a poskytnout Vám podpůrnou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít GIOTRIF

- Pokud je příští plánovaná dávka za více než 8 hodin, užijte opomenutou dávku, jakmile si na to vzpomenete.
- Pokud je příští plánovaná dávka v době do 8 hodin, pak tuto opomenutou dávku zcela vynechte a užijte až svou následující dávku v obvyklém čase. Poté pokračujte v užívání tablet v pravidelných intervalech jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety místo jedné ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat GIOTRIF

Neukončujte užívání tohoto přípravku bez předchozí rady s lékařem. Je důležité užívat tento přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám to předepsal lékař. Pokud neužíváte tento přípravek tak, jak Vám jej lékař předepsal, zhoubný nádor může začít opět růst.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i GIOTRIF nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených závažných nežádoucích účinků. V některých případech může Váš lékař rozhodnout o přerušení léčby, snížit Vaši dávku nebo ukončit léčbu:

- **Průjem** (velmi časté, může se objevit u více než 1 z 10 jedinců).
Průjmy trvající déle než 2 dny nebo průjmy závažnější intenzity mohou vést k ztrátě tekutin (časté, mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců), nízké hladině draslíku v krvi (časté) a zhoršení funkce ledvin (časté). Průjem lze léčit. Při prvních známkách průjmu pijte dostatek tekutin. Kontaktujte ihned svého lékaře a co nejdříve zahajte vhodnou léčbu průjmu. Měl(a) byste mít k dispozici lék proti průjmu ještě před zahájením užívání přípravku GIOTRIF.
- **Kožní vyrážka** (velmi časté).
Kožní vyrážku je důležité léčit včas. Informujte svého lékaře, pokud se vyrážka objeví. Pokud léčba vyrážky není účinná a vyrážka se zhoršuje (například dojde k tvorbě puchýřů nebo k olupování kůže), musíte na to ihned upozornit svého lékaře, protože lékař může rozhodnout o ukončení Vaší léčby přípravkem GIOTRIF. Vyrážka se může objevit nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. Doporučuje se nošení ochranného oděvu a užívání krémů chránících proti slunečnímu záření.
- **Plicní zánět** (méně časté, může se objevit až u 1 ze 100 jedinců) nazývaný „intersticiální plicní onemocnění“.
Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo horečkou.
- **Podráždění očí nebo oční zánět**
Podráždění očí nebo oční zánět se může často objevit ve formě zánětu spojivek, syndromu suchého oka nebo méně často ve formě zánětu rohovky. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se oční příznaky, jako je bolest oka nebo jeho zčervenání či suchost.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte ihned svého lékaře.

Byly hlášeny rovněž následující další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 jedinců):

- Bolavá místa v ústech a zánět v ústech
- Infekce nehtů
- Snížená chuť k jídlu
- Krvácení z nosu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Svědění
- Suchá kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců):

- Bolest, zčervenání, otok nebo olupování kůže na ruku a nohu
- Zvýšení hodnot jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza) v krevních testech
- Zánět sliznice močového měchýře s pocitem pálení při močení a s častou naléhavou potřebou močit (cystitida)
- Neobvyklé chuťové pocity (dysgeuzie)
- Bolest břicha, trávicí potíže, pálení žáhy
- Zánět rtů
- Pokles tělesné hmotnosti
- Rýma
- Svalové křeče
- Horečka
- Problémy s nehty

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 ze 100 jedinců):

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Vznik trhliny ve stěně žaludku nebo střev (gastrointestinální perforace)
- Abnormální růst očních řas (včetně růstu nesprávným směrem, což může vést k poškození povrchu oka)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 1 000 jedinců):

- Těžké poškození kůže s tvorbou puchýřů nebo jejím odlupováním (naznačující, že může jít o Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak GIOTRIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, obalu a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co GIOTRIF obsahuje

- Léčivou látkou je afatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20 mg (ve formě afatinibi dimaleas).
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), krosповidon typ A, magnesium-stearát (E 470b), hypromelosa (E 464), makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), polysorbát 80 (E 433).

Jak GIOTRIF vypadá a co obsahuje toto balení

GIOTRIF 20 mg potahované tablety jsou bílé až nažloutlé, kulatého tvaru. Jsou opatřeny vyraženým kódem „T20“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF potahované tablety jsou dostupné v baleních, která obsahují 1, 2 nebo 4 perforované jednodávkové blistry. Blistr obsahuje 7 x 1 potahovanou tabletu a je zabalen v hliníkovém obalu společně se sáčkem vysoušedla, které se nesmí polykat.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 89 00

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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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 Portugal, 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 București
Tel: +40 21 302 28 00

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

GIOTRIF 30 mg potahované tablety afatinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Giotrif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat
3. Jak se Giotrif užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Giotrif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Giotrif a k čemu se používá

GIOTRIF je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku afatinib. Afatinib blokuje činnost skupiny bílkovin, která je známá pod názvem ErbB (včetně EGFR [receptoru pro epidermální růstový faktor neboli ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tyto bílkoviny jsou zapojeny do růstu a šíření buněk zhoubných nádorů a mohou být ovlivněny změnami (mutacemi) v genech, které je vytvářejí. Blokádou činnosti těchto bílkovin může tento léčivý přípravek bránit růstu a šíření buněk zhoubných nádorů.

Tento léčivý přípravek se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádoru plic (nemalobuněčného karcinomu plic):

- který je určen změnou v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (mutací genu pro EGFR). Giotrif Vám může být předepsán jako první léčba, nebo pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.
- dlaždicobuněčného (skvamózního) typu, pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat

Neužívejte Giotrif

- jestliže jste alergický(á) na afatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste žena, Vaše tělesná hmotnost je nižší než 50 kg nebo máte problémy s ledvinami. Pokud se na Vás něco z toho vztahuje, lékař Vás může častěji kontrolovat, protože nežádoucí účinky mohou být výraznější.
- pokud se u Vás vyskytl plicní zánět s názvem intersticiální plicní onemocnění.
- pokud máte problémy s játry. Lékař Vám může provést vyšetření jaterních testů. Léčba tímto léčivým přípravkem se nedoporučuje, pokud máte těžké onemocnění jater.

- pokud se u Vás vyskytly oční problémy, jako je závažná suchost očí, zánět průhledné přední části oka (zánět rohovky) nebo vředy ve vnější části oka, nebo pokud používáte kontaktní čočky.
- pokud se u Vás vyskytly srdeční problémy. Lékař Vás může chtít častěji kontrolovat.

Během užívání tohoto přípravku informujte svého lékaře ihned:

- pokud se u Vás objeví průjem. Léčba při prvních známkách průjmu je důležitá.
- pokud se u Vás objeví kožní vyrážka. Včasná léčba kožní vyrážky je důležitá.
- pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo s horečkou. Může jít o příznaky plicního zánětu (intersticiální plicní onemocnění), které mohou ohrožovat život.
- pokud máte silnou bolest žaludku nebo střev, horečku, zimnici, pocit na zvracení, zvrácíte nebo máte tuhé či nafouklé břicho. Mohlo by se jednat o příznaky trhliny ve stěně žaludku nebo střev („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) vředy zažívacího (gastrointestinálního) traktu nebo divertikulární nemoc nebo pokud se v současnosti léčíte protizánětlivými léky (NSAID) (používanými k úlevě od bolesti a otoků) nebo steroidy (používanými u zánětů a alergií), protože ty mohou uveřejněné riziko zvyšovat.
- pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se zčervenání oka, bolest oka, zvýšené slzení očí, rozmazané vidění a/nebo precitlivělost na světlo. Může být nutné okamžitě zahájit léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Použití přípravku GIOTRIF u dětí nebo dospívajících se nedoporučuje. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a GIOTRIF

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména následně uvedené léčivé přípravky mohou zvýšit krevní hladinu přípravku GIOTRIF, pokud se užívají před přípravkem GIOTRIF. Z tohoto důvodu mohou zvýšit také riziko vzniku nežádoucích účinků. Tyto léky mají být proto užívány s co nejdelším časovým odstupem od užití dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro léky užívané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro léky užívané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (kromě šampónu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, sachinavir – užívané k léčbě různých druhů infekcí.
- Verapamil, chinidin, amiodaron – užívané k léčbě srdečních onemocnění.
- Cyklosporin A, takrolimus – léky, které působí na imunitní systém (obranyschopnost).

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – užívané k léčbě záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě depresí.
- Rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy.

Zeptejte se svého lékaře, pokud si nejste jistý(á), kdy máte užívat tyto léky.

GIOTRIF může zvýšit krevní hladiny jiných léků, mimo jiné u:

- Sulfasalazinu, který se užívá k léčbě zánětu/infekce.
- Rosuvastatinu, který se užívá ke snížení hladiny cholesterolu.

Informujte svého lékaře, než začnete užívat tyto léky společně s přípravkem GIOTRIF.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během užívání tohoto přípravku se musíte vyvarovat otěhotnění. Pokud můžete otěhotnět, je třeba, abyste používala odpovídající metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky tohoto přípravku. Důvodem je, že může dojít k poškození dosud nenarozeného dítěte.

Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, informujte ihned svého lékaře, který spolu s Vámi rozhodne, zda má léčba pokračovat nebo ne.

Pokud plánujete po užití poslední dávky přípravku otěhotnět, musíte se poradit s lékařem, protože lék nemusí být z těla ještě úplně odstraněn.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás v souvislosti s léčbou objeví příznaky ovlivňující zrak (například zčervenání a/nebo podráždění očí, suchost očí, slzení, přecitlivělost na světlo) nebo příznaky ovlivňující Vaši schopnost soustředění a reagování, doporučuje se neřítit a neobsluhovat stroje, a to až do vymizení těchto nežádoucích účinků (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Přípravek GIOTRIF obsahuje laktosu

Tento léčivý přípravek obsahuje cukr zvaný laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se GIOTRIF užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 40 mg denně.

Dávku, kterou dostáváte, může lékař přizpůsobit (zvýšit nebo snížit), a to v závislosti na tom, jak dobře tento přípravek snášíte.

Kdy užívat GIOTRIF

- Je důležité užívat tento přípravek bez jídla.
- Užívejte tento přípravek nejméně 1 hodinu před jídlem nebo,
- Pokud jste již jedl(a), vyčkejte nejméně 3 hodiny, než tento přípravek užijete.
- Užívejte tento přípravek jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu. To Vám usnadní si zapamatovat, že máte přípravek užít.
- Tabletou nelámejte, nežvýkejte ani nedrťte.
- Spolkněte tabletu vcelku a zapijte ji sklenicí neperlivé vody.

GIOTRIF se užívá ústy. Pokud máte potíže se spolknutím tablety, rozpust'te ji ve sklenici neperlivé vody. Žádnou jinou tekutinu nelze použít. Vhod'te tabletu do vody, aniž byste ji rozdrtil(a). Ve vodě s tabletou příležitostně míchejte po dobu až 15 minut, dokud se nerozpadne na drobné částičky. Tekutinu poté ihned vypijte. Pak sklenici znovu naplňte vodou a tuto vodu opět vypijte, aby bylo zajištěno, že jste užil(a) všechn lék.

Pokud nejste schopen (schopna) polykat a máte zavedenou žaludeční sondu, lékař Vám může navrhnout, že Vám bude lék podáván cestou žaludeční sondy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku GIOTRIF, než jste měl(a)

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka. Může se u Vás objevit zvýšený výskyt nežádoucích účinků a lékař může přerušit Vaši léčbu a poskytnout Vám podpůrnou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít GIOTRIF

- Pokud je příští plánovaná dávka za více než 8 hodin, užijte opomenutou dávku, jakmile si na to vzpomenete.
- Pokud je příští plánovaná dávka v době do 8 hodin, pak tuto opomenutou dávku zcela vynechte a užijte až svou následující dávku v obvyklém čase. Poté pokračujte v užívání tablet v pravidelných intervalech jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety místo jedné ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat GIOTRIF

Neukončujte užívání tohoto přípravku bez předchozí rady s lékařem. Je důležité užívat tento přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám to předepsal lékař. Pokud neužíváte tento přípravek tak, jak Vám jej lékař předepsal, zhoubný nádor může začít opět růst.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i GIOTRIF nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených závažných nežádoucích účinků. V některých případech může Váš lékař rozhodnout o přerušení léčby, snížit Vaši dávku nebo ukončit léčbu:

- **Průjem** (velmi časté, může se objevit u více než 1 z 10 jedinců).
Průjmy trvající déle než 2 dny nebo průjmy závažnější intenzity mohou vést k ztrátě tekutin (časté, mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců), nízké hladině draslíku v krvi (časté) a zhoršení funkce ledvin (časté). Průjem lze léčit. Při prvních známkách průjmu pijte dostatek tekutin. Kontaktujte ihned svého lékaře a co nejdříve zahajte vhodnou léčbu průjmu. Měl(a) byste mít k dispozici lék proti průjmu ještě před zahájením užívání přípravku GIOTRIF.
- **Kožní vyrážka** (velmi časté).
Kožní vyrážku je důležité léčit včas. Informujte svého lékaře, pokud se vyrážka objeví. Pokud léčba vyrážky není účinná a vyrážka se zhoršuje (například dojde k tvorbě puchýřů nebo k olupování kůže), musíte na to ihned upozornit svého lékaře, protože lékař může rozhodnout o ukončení Vaší léčby přípravkem GIOTRIF. Vyrážka se může objevit nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. Doporučuje se nošení ochranného oděvu a užívání krémů chránících proti slunečnímu záření.
- **Plicní zánět** (méně časté, může se objevit až u 1 ze 100 jedinců) nazývaný „intersticiální plicní onemocnění“.
Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo horečkou.
- **Podráždění očí nebo oční zánět**
Podráždění očí nebo oční zánět se může často objevit ve formě zánětu spojivek, syndromu suchého oka nebo méně často ve formě zánětu rohovky. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se oční příznaky, jako je bolest oka nebo jeho zčervenání či suchost.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte ihned svého lékaře.

Byly hlášeny rovněž následující další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 jedinců):

- Bolavá místa v ústech a zánět v ústech
- Infekce nehtů
- Snížená chuť k jídlu
- Krvácení z nosu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Svědění
- Suchá kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců):

- Bolest, zčervenání, otok nebo olupování kůže na ruku a nohu
- Zvýšení hodnot jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza) v krevních testech
- Zánět sliznice močového měchýře s pocitem pálení při močení a s častou naléhavou potřebou močit (cystitida)
- Neobvyklé chuťové pocity (dysgeuzie)
- Bolest břicha, trávicí potíže, pálení žáhy
- Zánět rtů
- Pokles tělesné hmotnosti
- Rýma
- Svalové křeče
- Horečka
- Problémy s nehty

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 ze 100 jedinců):

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Vznik trhliny ve stěně žaludku nebo střev (gastrointestinální perforace)
- Abnormální růst očních řas (včetně růstu nesprávným směrem, což může vést k poškození povrchu oka)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 1 000 jedinců):

- Těžké poškození kůže s tvorbou puchýřů nebo jejím odlupováním (naznačující, že může jít o Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak GIOTRIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, obalu a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co GIOTRIF obsahuje

- Léčivou látkou je afatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 30 mg (ve formě afatinibi dimaleas).
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), krospovidon typ A, magnesium-stearát (E 470b), hypromelosa (E 464), makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), polysorbát 80 (E 433), hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak GIOTRIF vypadá a co obsahuje toto balení

GIOTRIF 30 mg potahované tablety jsou tmavě modré, kulatého tvaru. Jsou opatřeny vyraženým kódem „T30“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF potahované tablety jsou dostupné v baleních, která obsahují 1, 2 nebo 4 perforované jednodávkové blistry. Blistr obsahuje 7 x 1 potahovanou tabletu a je zabalen v hliníkovém obalu společně se sáčkem vysoušedla, které se nesmí polykat.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 89 00

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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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 Portugal, 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 București
Tel: +40 21 302 28 00

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

GIOTRIF 40 mg potahované tablety afatinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Giotrif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat
3. Jak se Giotrif užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Giotrif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Giotrif a k čemu se používá

GIOTRIF je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku afatinib. Afatinib blokuje činnost skupiny bílkovin, která je známá pod názvem ErbB (včetně EGFR [receptoru pro epidermální růstový faktor neboli ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tyto bílkoviny jsou zapojeny do růstu a šíření buněk zhoubných nádorů a mohou být ovlivněny změnami (mutacemi) v genech, které je vytvářejí. Blokádou činnosti těchto bílkovin může tento léčivý přípravek bránit růstu a šíření buněk zhoubných nádorů.

Tento léčivý přípravek se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádoru plic (nemalobuněčného karcinomu plic):

- který je určen změnou v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (mutací genu pro EGFR). Giotrif Vám může být předepsán jako první léčba nebo pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.
- dlaždicobuněčného (skvamózního) typu, pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat

Neužívejte Giotrif

- jestliže jste alergický(á) na afatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste žena, Vaše tělesná hmotnost je nižší než 50 kg nebo máte problémy s ledvinami. Pokud se na Vás něco z toho vztahuje, lékař Vás může častěji kontrolovat, protože nežádoucí účinky mohou být výraznější.
- pokud se u Vás vyskytl plicní zánět s názvem intersticiální plicní onemocnění.
- pokud máte problémy s játry. Lékař Vám může provést vyšetření jaterních testů. Léčba tímto léčivým přípravkem se nedoporučuje, pokud máte těžké onemocnění jater.

- pokud se u Vás vyskytly oční problémy, jako je závažná suchost očí, zánět průhledné přední části oka (zánět rohovky) nebo vředy ve vnější části oka, nebo pokud používáte kontaktní čočky.
- pokud se u Vás vyskytly srdeční problémy. Lékař Vás může chtít častěji kontrolovat.

Během užívání tohoto přípravku informujte svého lékaře ihned:

- pokud se u Vás objeví průjem. Léčba při prvních známkách průjmu je důležitá.
- pokud se u Vás objeví kožní vyrážka. Včasná léčba kožní vyrážky je důležitá.
- pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo s horečkou. Může jít o příznaky plicního zánětu (intersticiální plicní onemocnění), které mohou ohrožovat život.
- pokud máte silnou bolest žaludku nebo střev, horečku, zimnici, pocit na zvracení, zvrácíte nebo máte tuhé či nafouklé břicho. Mohlo by se jednat o příznaky trhliny ve stěně žaludku nebo střev („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) vředy zažívacího (gastrointestinálního) traktu nebo divertikulární nemoc nebo pokud se v současnosti léčíte protizánětlivými léky (NSAID) (používanými k úlevě od bolesti a otoků) nebo steroidy (používanými u zánětů a alergií), protože ty mohou uveřejněné riziko zvyšovat.
- pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se zčervenání oka, bolest oka, zvýšené slzení očí, rozmazané vidění a/nebo precitlivělost na světlo. Může být nutné okamžitě zahájit léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Použití přípravku GIOTRIF u dětí nebo dospívajících se nedoporučuje. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a GIOTRIF

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména následně uvedené léčivé přípravky mohou zvýšit krevní hladinu přípravku GIOTRIF, pokud se užívají před přípravkem GIOTRIF. Z tohoto důvodu mohou zvýšit také riziko vzniku nežádoucích účinků. Tyto léky mají být proto užívány s co nejdelším časovým odstupem od užití dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro léky užívané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro léky užívané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (kromě šampónu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, sachinavir – užívané k léčbě různých druhů infekcí.
- Verapamil, chinidin, amiodaron – užívané k léčbě srdečních onemocnění.
- Cyklosporin A, takrolimus – léky, které působí na imunitní systém (obranyschopnost).

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – užívané k léčbě záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě depresí.
- Rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy.

Zeptejte se svého lékaře, pokud si nejste jistý(á), kdy máte užívat tyto léky.

GIOTRIF může zvýšit krevní hladiny jiných léků, mimo jiné u:

- Sulfasalazin, který se užívá k léčbě zánětu/infekce.
- Rosuvastatinu, který se užívá ke snížení hladiny cholesterolu.

Informujte svého lékaře, než začnete užívat tyto léky společně s přípravkem GIOTRIF.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během užívání tohoto přípravku se musíte vyvarovat otěhotnění. Pokud můžete otěhotnět, je třeba, abyste používala odpovídající metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky tohoto přípravku. Důvodem je, že může dojít k poškození dosud nenarozeného dítěte.

Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, informujte ihned svého lékaře, který spolu s Vámi rozhodne, zda má léčba pokračovat nebo ne.

Pokud plánujete po užití poslední dávky přípravku otěhotnět, musíte se poradit s lékařem, protože lék nemusí být z těla ještě úplně odstraněn.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás v souvislosti s léčbou objeví příznaky ovlivňující zrak (například zčervenání a/nebo podráždění očí, suchost očí, slzení, přecitlivělost na světlo) nebo příznaky ovlivňující Vaši schopnost soustředění a reagování, doporučuje se neřítit a neobsluhovat stroje, a to až do vymizení těchto nežádoucích účinků (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Přípravek GIOTRIF obsahuje laktosu

Tento léčivý přípravek obsahuje cukr zvaný laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se GIOTRIF užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 40 mg denně.

Dávku, kterou dostáváte, může lékař přizpůsobit (zvýšit nebo snížit), a to v závislosti na tom, jak dobře tento přípravek snášíte.

Kdy užívat GIOTRIF

- Je důležité užívat tento přípravek bez jídla.
- Užívejte tento přípravek nejméně 1 hodinu před jídlem nebo,
- Pokud jste již jedl(a), vyčkejte nejméně 3 hodiny, než tento přípravek užijete.
- Užívejte tento přípravek jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu. To Vám usnadní si zapamatovat, že máte přípravek užít.
- Tabletou nelámejte, nežvýkejte ani nedrťte.
- Spolkněte tabletu vcelku a zapijte ji sklenicí neperlivé vody.

GIOTRIF se užívá ústy. Pokud máte potíže se spolknutím tablety, rozpust'te ji ve sklenici neperlivé vody. Žádnou jinou tekutinu nelze použít. Vhod'te tabletu do vody, aniž byste ji rozdrtil(a). Ve vodě s tabletou příležitostně míchejte po dobu až 15 minut, dokud se nerozpadne na drobné částičky. Tekutinu poté ihned vypijte. Pak sklenici znovu naplňte vodou a tuto vodu opět vypijte, aby bylo zajištěno, že jste užil(a) všechn lék.

Pokud nejste schopen (schopna) polykat a máte zavedenou žaludeční sondu, lékař Vám může navrhnout, že Vám bude lék podáván cestou žaludeční sondy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku GIOTRIF, než jste měl(a)

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka. Může se u Vás objevit zvýšený výskyt nežádoucích účinků a lékař může přerušit Vaši léčbu a poskytnout Vám podpůrnou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít GIOTRIF

- Pokud je příští plánovaná dávka za více než 8 hodin, užijte opomenutou dávku, jakmile si na to vzpomenete.
- Pokud je příští plánovaná dávka v době do 8 hodin, pak tuto opomenutou dávku zcela vynechte a užijte až svou následující dávku v obvyklém čase. Poté pokračujte v užívání tablet v pravidelných intervalech jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety místo jedné ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat GIOTRIF

Neukončujte užívání tohoto přípravku bez předchozí rady s lékařem. Je důležité užívat tento přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám to předepsal lékař. Pokud neužíváte tento přípravek tak, jak Vám jej lékař předepsal, zhoubný nádor může začít opět růst.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i GIOTRIF nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených závažných nežádoucích účinků. V některých případech může Váš lékař rozhodnout o přerušení léčby, snížit Vaši dávku nebo ukončit léčbu:

- **Průjem** (velmi časté, může se objevit u více než 1 z 10 jedinců).
Průjmy trvající déle než 2 dny nebo průjmy závažnější intenzity mohou vést k ztrátě tekutin (časté, mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců), nízké hladině draslíku v krvi (časté) a zhoršení funkce ledvin (časté). Průjem lze léčit. Při prvních známkách průjmu pijte dostatek tekutin. Kontaktujte ihned svého lékaře a co nejdříve zahajte vhodnou léčbu průjmu. Měl(a) byste mít k dispozici lék proti průjmu ještě před zahájením užívání přípravku GIOTRIF.
- **Koží vyrážka** (velmi časté).
Koží vyrážku je důležité léčit včas. Informujte svého lékaře, pokud se vyrážka objeví. Pokud léčba vyrážky není účinná a vyrážka se zhoršuje (například dojde k tvorbě puchýřů nebo k olupování kůže), musíte na to ihned upozornit svého lékaře, protože lékař může rozhodnout o ukončení Vaší léčby přípravkem GIOTRIF. Vyrážka se může objevit nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. Doporučuje se nošení ochranného oděvu a užívání krémů chránících proti slunečnímu záření.
- **Plicní zánět** (méně časté, může se objevit až u 1 ze 100 jedinců) nazývaný „intersticiální plicní onemocnění“.
Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo horečkou.
- **Podráždění očí nebo oční zánět**
Podráždění očí nebo oční zánět se může často objevit ve formě zánětu spojivek, syndromu suchého oka nebo méně často ve formě zánětu rohovky. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se oční příznaky, jako je bolest oka nebo jeho zčervenání či suchost.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte ihned svého lékaře.

Byly hlášeny rovněž následující další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 jedinců):

- Bolavá místa v ústech a zánět v ústech
- Infekce nehtů
- Snížená chuť k jídlu
- Krvácení z nosu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Svědění
- Suchá kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců):

- Bolest, zčervenání, otok nebo olupování kůže na ruku a nohu
- Zvýšení hodnot jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza) v krevních testech
- Zánět sliznice močového měchýře s pocitem pálení při močení a s častou naléhavou potřebou močit (cystitida)
- Neobvyklé chuťové pocity (dysgeuzie)
- Bolest břicha, trávicí potíže, pálení žáhy
- Zánět rtů
- Pokles tělesné hmotnosti
- Rýma
- Svalové křeče
- Horečka
- Problémy s nehty

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 ze 100 jedinců):

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Vznik trhliny ve stěně žaludku nebo střev (gastrointestinální perforace)
- Abnormální růst očních řas (včetně růstu nesprávným směrem, což může vést k poškození povrchu oka)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 1 000 jedinců):

- Těžké poškození kůže s tvorbou puchýřů nebo jejím odlupováním (naznačující, že může jít o Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak GIOTRIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, obalu a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co GIOTRIF obsahuje

- Léčivou látkou je afatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 40 mg (ve formě afatinibi dimaleas).
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), krospovidon typ A, magnesium-stearát (E 470b), hypromelosa (E 464), makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), polysorbát 80 (E 433), hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak GIOTRIF vypadá a co obsahuje toto balení

GIOTRIF 40 mg potahované tablety jsou světle modré, kulatého tvaru. Jsou opatřeny vyraženým kódem „T40“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF potahované tablety jsou dostupné v baleních, která obsahují 1, 2 nebo 4 perforované jednodávkové blistry. Blistr obsahuje 7 x 1 potahovanou tabletu a je zabalen v hliníkovém obalu společně se sáčkem vysoušedla, které se nesmí polykat.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 89 00

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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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 Portugal, 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 București
Tel: +40 21 302 28 00

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

GIOTRIF 50 mg potahované tablety afatinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Giotrif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat
3. Jak se Giotrif užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Giotrif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Giotrif a k čemu se používá

GIOTRIF je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku afatinib. Afatinib blokuje činnost skupiny bílkovin, která je známá pod názvem ErbB (včetně EGFR [receptoru pro epidermální růstový faktor neboli ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tyto bílkoviny jsou zapojeny do růstu a šíření buněk zhoubných nádorů a mohou být ovlivněny změnami (mutacemi) v genech, které je vytvářejí. Blokádou činnosti těchto bílkovin může tento léčivý přípravek bránit růstu a šíření buněk zhoubných nádorů.

Tento léčivý přípravek se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů s určitým typem zhoubného nádoru plic (nemalobuněčného karcinomu plic):

- který je určen změnou v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (mutací genu pro EGFR). Giotrif Vám může být předepsán jako první léčba nebo pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.
- dlaždicobuněčného (skvamózního) typu, pokud předchozí léčba chemoterapií nebyla dostatečně účinná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Giotrif užívat

Neužívejte Giotrif

- jestliže jste alergický(á) na afatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste žena, Vaše tělesná hmotnost je nižší než 50 kg nebo máte problémy s ledvinami. Pokud se na Vás něco z toho vztahuje, lékař Vás může častěji kontrolovat, protože nežádoucí účinky mohou být výraznější.
- pokud se u Vás vyskytl plicní zánět s názvem intersticiální plicní onemocnění.
- pokud máte problémy s játry. Lékař Vám může provést vyšetření jaterních testů. Léčba tímto léčivým přípravkem se nedoporučuje, pokud máte těžké onemocnění jater.

- pokud se u Vás vyskytly oční problémy, jako je závažná suchost očí, zánět průhledné přední části oka (zánět rohovky) nebo vředy ve vnější části oka, nebo pokud používáte kontaktní čočky.
- pokud se u Vás vyskytly srdeční problémy. Lékař Vás může chtít častěji kontrolovat.

Během užívání tohoto přípravku informujte svého lékaře ihned:

- pokud se u Vás objeví průjem. Léčba při prvních známkách průjmu je důležitá.
- pokud se u Vás objeví kožní vyrážka. Včasná léčba kožní vyrážky je důležitá.
- pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo s horečkou. Může jít o příznaky plicního zánětu (intersticiální plicní onemocnění), které mohou ohrožovat život.
- pokud máte silnou bolest žaludku nebo střev, horečku, zimnici, pocit na zvracení, zvrácíte nebo máte tuhé či nafouklé břicho. Mohlo by se jednat o příznaky trhliny ve stěně žaludku nebo střev („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) vředy zažívacího (gastrointestinálního) traktu nebo divertikulární nemoc nebo pokud se v současnosti léčíte protizánětlivými léky (NSAID) (používanými k úlevě od bolesti a otoků) nebo steroidy (používanými u zánětů a alergií), protože ty mohou uveřejněné riziko zvyšovat.
- pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se zčervenání oka, bolest oka, zvýšené slzení očí, rozmazané vidění a/nebo precitlivělost na světlo. Může být nutné okamžitě zahájit léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Použití přípravku GIOTRIF u dětí nebo dospívajících se nedoporučuje. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a GIOTRIF

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména následně uvedené léčivé přípravky mohou zvýšit krevní hladinu přípravku GIOTRIF, pokud se užívají před přípravkem GIOTRIF. Z tohoto důvodu mohou zvýšit také riziko vzniku nežádoucích účinků. Tyto léky mají být proto užívány s co nejdelším časovým odstupem od užití dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro léky užívané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro léky užívané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (kromě šampónu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, sachinavir – užívané k léčbě různých druhů infekcí.
- Verapamil, chinidin, amiodaron – užívané k léčbě srdečních onemocnění.
- Cyklosporin A, takrolimus – léky, které působí na imunitní systém (obranyschopnost).

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – užívané k léčbě záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě depresí.
- Rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy.

Zeptejte se svého lékaře, pokud si nejste jistý(á), kdy máte užívat tyto léky.

GIOTRIF může zvýšit krevní hladiny jiných léků, mimo jiné u:

- Sulfasalazinu, který se užívá k léčbě zánětu/infekce.
- Rosuvastatinu, který se užívá ke snížení hladiny cholesterolu.

Informujte svého lékaře, než začnete užívat tyto léky společně s přípravkem GIOTRIF.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během užívání tohoto přípravku se musíte vyvarovat otěhotnění. Pokud můžete otěhotnět, je třeba, abyste používala odpovídající metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky tohoto přípravku. Důvodem je, že může dojít k poškození dosud nenarozeného dítěte.

Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, informujte ihned svého lékaře, který spolu s Vámi rozhodne, zda má léčba pokračovat nebo ne.

Pokud plánujete po užití poslední dávky přípravku otěhotnět, musíte se poradit s lékařem, protože lék nemusí být z těla ještě úplně odstraněn.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás v souvislosti s léčbou objeví příznaky ovlivňující zrak (například zčervenání a/nebo podráždění očí, suchost očí, slzení, přecitlivělost na světlo) nebo příznaky ovlivňující Vaši schopnost soustředění a reagování, doporučuje se neřídít a neobsluhovat stroje, a to až do vymizení těchto nežádoucích účinků (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Přípravek GIOTRIF obsahuje laktosu

Tento léčivý přípravek obsahuje cukr zvaný laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se GIOTRIF užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 40 mg denně.

Dávku, kterou dostáváte, může lékař přizpůsobit (zvýšit nebo snížit), a to v závislosti na tom, jak dobře tento přípravek snášíte.

Kdy užívat GIOTRIF

- Je důležité užívat tento přípravek bez jídla.
- Užívejte tento přípravek nejméně 1 hodinu před jídlem nebo,
- Pokud jste již jedl(a), vyčkejte nejméně 3 hodiny, než tento přípravek užijete.
- Užívejte tento přípravek jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu. To Vám usnadní si zapamatovat, že máte přípravek užít.
- Tabletou nelámejte, nežvýkejte ani nedrťte.
- Spolkněte tabletu vcelku a zapijte ji sklenicí neperlivé vody.

GIOTRIF se užívá ústy. Pokud máte potíže se spolknutím tablety, rozpust'te ji ve sklenici neperlivé vody. Žádnou jinou tekutinu nelze použít. Vhod'te tabletu do vody, aniž byste ji rozdrtil(a). Ve vodě s tabletou příležitostně míchejte po dobu až 15 minut, dokud se nerozpadne na drobné částčky. Tekutinu poté ihned vypijte. Pak sklenici znovu naplňte vodou a tuto vodu opět vypijte, aby bylo zajištěno, že jste užil(a) všechn lék.

Pokud nejste schopen (schopna) polykat a máte zavedenou žaludeční sondu, lékař Vám může navrhnout, že Vám bude lék podáván cestou žaludeční sondy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku GIOTRIF, než jste měl(a)

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka. Může se u Vás objevit zvýšený výskyt nežádoucích účinků a lékař může přerušit Vaši léčbu a poskytnout Vám podpůrnou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít GIOTRIF

- Pokud je příští plánovaná dávka za více než 8 hodin, užijte opomenutou dávku, jakmile si na to vzpomenete.
- Pokud je příští plánovaná dávka v době do 8 hodin, pak tuto opomenutou dávku zcela vynechte a užijte až svou následující dávku v obvyklém čase. Poté pokračujte v užívání tablet v pravidelných intervalech jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety místo jedné ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat GIOTRIF

Neukončujte užívání tohoto přípravku bez předchozí rady s lékařem. Je důležité užívat tento přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám to předepsal lékař. Pokud neužíváte tento přípravek tak, jak Vám jej lékař předepsal, zhoubný nádor může začít opět růst.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i GIOTRIF nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených závažných nežádoucích účinků. V některých případech může Váš lékař rozhodnout o přerušení léčby, snížit Vaši dávku nebo ukončit léčbu:

- **Průjem** (velmi časté, může se objevit u více než 1 z 10 jedinců).
Průjmy trvající déle než 2 dny nebo průjmy závažnější intenzity mohou vést k ztrátě tekutin (časté, mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců), nízké hladině draslíku v krvi (časté) a zhoršení funkce ledvin (časté). Průjem lze léčit. Při prvních známkách průjmu pijte dostatek tekutin. Kontaktujte ihned svého lékaře a co nejdříve zahajte vhodnou léčbu průjmu. Měl(a) byste mít k dispozici lék proti průjmu ještě před zahájením užívání přípravku GIOTRIF.
- **Kožní vyrážka** (velmi časté).
Kožní vyrážku je důležité léčit včas. Informujte svého lékaře, pokud se vyrážka objeví. Pokud léčba vyrážky není účinná a vyrážka se zhoršuje (například dojde k tvorbě puchýřů nebo k olupování kůže), musíte na to ihned upozornit svého lékaře, protože lékař může rozhodnout o ukončení Vaší léčby přípravkem GIOTRIF. Vyrážka se může objevit nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. Doporučuje se nošení ochranného oděvu a užívání krémů chránících proti slunečnímu záření.
- **Plicní zánět** (méně časté, může se objevit až u 1 ze 100 jedinců) nazývaný „intersticiální plicní onemocnění“.
Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové nebo náhlé zhoršení dušnosti, možná s kašlem nebo horečkou.
- **Podráždění očí nebo oční zánět**
Podráždění očí nebo oční zánět se může často objevit ve formě zánětu spojivek, syndromu suchého oka nebo méně často ve formě zánětu rohovky. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví náhlé nebo zhoršující se oční příznaky, jako je bolest oka nebo jeho zčervenání či suchost.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte ihned svého lékaře.

Byly hlášeny rovněž následující další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 jedinců):

- Bolavá místa v ústech a zánět v ústech
- Infekce nehtů
- Snížená chuť k jídlu
- Krvácení z nosu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Svědění
- Suchá kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 jedinců):

- Bolest, zčervenání, otok nebo olupování kůže na ruku a nohu
- Zvýšení hodnot jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza) v krevních testech
- Zánět sliznice močového měchýře s pocitem pálení při močení a s častou naléhavou potřebou močit (cystitida)
- Neobvyklé chuťové pocity (dysgeuzie)
- Bolest břicha, trávicí potíže, pálení žáhy
- Zánět rtů
- Pokles tělesné hmotnosti
- Rýma
- Svalové křeče
- Horečka
- Problémy s nehty

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 ze 100 jedinců):

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Vznik trhliny ve stěně žaludku nebo střev (gastrointestinální perforace)
- Abnormální růst očních řas (včetně růstu nesprávným směrem, což může vést k poškození povrchu oka)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 1 000 jedinců):

- Těžké poškození kůže s tvorbou puchýřů nebo jejím odlupováním (naznačující, že může jít o Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak GIOTRIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, obalu a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co GIOTRIF obsahuje

- Léčivou látkou je afatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 50 mg (ve formě afatinibi dimaleas).
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), krospovidon typ A, magnesium-stearát (E 470b), hypromelosa (E 464), makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), polysorbát 80 (E 433), hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak GIOTRIF vypadá a co obsahuje toto balení

GIOTRIF 50 mg potahované tablety jsou tmavě modré, oválného tvaru. Jsou opatřeny vyraženým kódem „T50“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF potahované tablety jsou dostupné v baleních, která obsahují 1, 2 nebo 4 perforované jednodávkové blistry. Blistr obsahuje 7 x 1 potahovanou tabletu a je zabalen v hliníkovém obalu společně se sáčkem vysoušedla, které se nesmí polykat.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.

КГ - клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

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 89 00

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 Danmark

Norwegian branch

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

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 Portugal, 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 București

Tel: +40 21 302 28 00

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 ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.