

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety
GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety
GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety
GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg afatinibu (ako dimaleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 118 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg afatinibu (ako dimaleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 176 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg afatinibu (ako dimaleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 235 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg afatinibu (ako dimaleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 294 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety

Biela až žltkastá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami a s vyrazeným kódom „T20“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety

Tmavomodrá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami a s vyrazeným kódom „T30“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety

Bledomodrá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami a s vyrazeným kódom „T40“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety

Tmavomodrá, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným kódom „T50“ na jednej strane a logom spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

GIOTRIF je ako monoterapia indikovaný na liečbu

- dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcou mutáciou (aktivujúcimi mutáciami) receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) predtým neliečených EGFR TKI,
- dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC skvamóznej histológie, progredujúcim počas alebo po chemoterapii na báze platiny (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu GIOTRIFOM má začať a kontrolovať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Pred začatím liečby GIOTRIFOM sa má zistiť stav mutácie EGFR (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg jedenkrát denne.

Tento liek sa má užívať bez jedla. Jedlo sa nemá konzumovať minimálne 3 hodiny pred a minimálne 1 hodinu po užití tohto lieku (pozri časti 4.5 a 5.2).

Liečba GIOTRIFOM má pokračovať do progresie ochorenia alebo dovtedy, kým ho už pacient viac netoleruje (pozri tabuľku 1 nižšie).

Zvyšovanie dávky

Zvyšovanie dávky na maximum 50 mg/deň možno zvážiť u pacientov, ktorí znášajú úvodnú dávku 40 mg/deň (t.j. s absenciou hnačky, kožnej vyrážky, stomatitídy a iných nežiaducich reakcií podľa Všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich reakcií (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) Stupeň > 1) počas prvého cyklu liečby (21 dní pre NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR a 28 dní pre skvamózny NSCLC). Dávka sa nesmie zvýšiť u žiadneho z pacientov s predtým zníženou dávkou. Maximálna denná dávka je 50 mg.

Úprava dávky pri nežiaducich reakciách

Symptomatické nežiaduce reakcie (napr. závažná/pretrvávajúca hnačka alebo nežiaduce reakcie súvisiace s kožou) možno úspešne zvládnuť prerušením liečby a znížením dávok alebo ukončením liečby GIOTRIFOM podľa prehľadu v tabuľke 1 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1: Informácie o úprave dávky pri nežiaducich reakciách

CTCAE ^a Nežiaduce reakcie	Odporúčané dávkovanie	
	Bez prerušenia ^b	Bez úpravy dávky
Stupeň 1 alebo Stupeň 2		
Stupeň 2 (dlhotrvajúca ^c alebo netolerovateľná) alebo Stupeň ≥ 3	Prerušiť do Stupňa 0/1 ^b	Pokračovať s dávkou zníženou o úbytok 10 mg ^d

^a Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich reakcií podľa National Cancer Institute (NCI)

^b V prípade hnačky sa majú okamžite užiť antidiaroidá (napr. loperamid) a má sa pokračovať pri pretrvávajúcej hnačke až do zastavenia voľného pohybu čriev.

^c > 48-hodinová hnačka a/alebo > 7-dňová vyrážka

^d Ak pacient nemôže tolerovať 20 mg/deň, má sa zvážiť trvalé vysadenie GIOTRIFU

Intersticiálna pľúcna choroba (Interstitial Lung Disease, ILD) sa má zvážiť, ak sa u pacienta vyvíjajú akútne alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky, v prípade ktorých sa má liečba prerušiť až do vyhodnotenia. Ak sa diagnostikuje ILD, GIOTRIF sa musí vysadiť a podľa potreby sa má začať náležitá liečba (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť v priebehu toho istého dňa, hneď ako si pacient spomenie. Ak je však nasledujúca plánovaná dávka do 8 hodín, potom sa musí vynechaná dávka preskočiť.

Používanie inhibítorov P-glykoproteínu (P-gp)

Ak je potrebné užívanie inhibítorov P-gp, ich podanie sa má oddialiť, t.j. inhibítor P-gp sa má užiť v čase čo najvzdialenejšom od dávky GIOTRIFU. To znamená najlepšie s odstupom 6 hodín (u inhibítorov P-gp dávkaných dvakrát denne) alebo 12 hodín (u inhibítorov P-gp dávkaných jedenkrát denne) od GIOTRIFU (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Zistilo sa, že expozícia afatinibu bola zvýšená u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Úpravy začiatkovej dávky nie sú nevyhnutné u pacientov s ľahkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) alebo ťažkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek. Pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) je potrebné monitorovať a v prípade intolerancie upraviť dávku GIOTRIFU.

Liečba GIOTRIFOM u pacientov s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo u pacientov na dialýze sa neodporúča.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Expozícia afatinibu nie je významne zmenená u pacientov s ľahkou (Child Pugh A) alebo stredne ťažkou (Child Pugh B) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Úpravy začiatkovej dávky nie sú nevyhnutné u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Tento liek sa neskúmal u pacientov s ťažkou (Child Pugh C) poruchou funkcie pečene. Liečba v tejto populácii sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie GIOTRIFU sa netýka pediatickej populácie pre indikáciu NSCLC. Liečba detí alebo dospievajúcich GIOTRIFOM nebola podporená klinickým skúšaním vykonaným na pediatrických pacientoch s inými ochoreniami (pozri časti 5.1 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené. Liečba detí alebo dospievajúcich týmto liekom sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Tento liek je na perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé a zapiť vodou. Ak nie je možné prehĺtanie celých tabliet, môžu sa rozpustiť v približne 100 ml nesýtenej pitnej vody. Žiadne iné tekutiny sa nesmú použiť. Tablety sa majú vložiť do vody bez rozdrvenia a občas zamiešať až do 15 minút, kým sa nerozpadnú na veľmi malé čiastočky. Disperzia sa musí okamžite vypiť. Pohár sa má vypláchnuť s približne 100 ml vody, ktorá sa má tiež vypiť. Disperziu možno tiež podať pomocou gastrickej sondy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na afatinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hodnotenie stavu mutácie EGFR

Pri hodnotení stavu mutácie EGFR u pacienta je dôležité zvoliť dobre validovanú a jednoznačnú metodológiu, aby sa predišlo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym zisteniam.

Hnačka

Počas liečby GIOTRIFOM sa hlásila hnačka vrátane ťažkej hnačky (pozri časť 4.8). Hnačka môže mať za následok dehydratáciu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej, čo viedlo v zriedkavých

prípadoch k fatálnym následkom. Hnačka sa zvyčajne vyskytla v priebehu prvých 2 týždňov liečby. Stupeň 3 hnačky sa najčastejšie vyskytol v priebehu prvých 6 týždňov liečby.

Je dôležitý proaktívny manažment hnačky vrátane dostatočnej hydratácie v kombinácii s antidiaroidami osobitne v priebehu prvých 6 týždňov liečby a má sa začať pri prvých prejavoch hnačky. Majú sa použiť antidiaroidá (napr. loperamid) a ak je to nevyhnutné, ich dávka sa má zvýšiť na najvyššiu odporúčanú schválenú dávku. Antidiaroidá musia byť jednoducho dostupné pre pacientov tak, aby bolo možné liečbu začať pri prvých prejavoch hnačky a pokračovať v nej až do zastavenia voľného pohybu čriev na 12 hodín. U pacientov s ťažkou hnačkou sa môže vyžadovať prerušenie liečby a zníženie dávky GIOTRIFU alebo vysadenie liečby GIOTRIFOM (pozri časť 4.2). Pacienti, ktorí budú dehydrovaní, si môžu vyžadovať intravenózne podanie elektrolytov a tekutín.

Nežiaduce účinky súvisiace s kožou

U pacientov liečených týmto liekom sa hlásila vyrážka/akné (pozri časť 4.8). Vo všeobecnosti sa vyrážka prejavuje ako mierna až stredne ťažká erytematózna a akneiformná vyrážka, ktorá sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sa vystavujú slnku, sa odporúča nosiť ochranné oblečenie a používať opaľovací krém. Skorá intervencia (ako sú emolienty, antibiotiká) pri dermatologických reakciách môže pomôcť pri pokračovaní liečby GIOTRIFOM. Pacienti s ťažkými kožnými reakciami si môžu vyžadovať aj dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky (pozri časť 4.2), ďalšiu terapeutickú intervenciu a odporúčenie špecialistovi so skúsenosťami v manažmente týchto dermatologických účinkov.

Hlásili sa bulózne, pľuzgierové a exfoliatívne kožné ochorenia vrátane zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Ak sa u pacienta vyvinú ťažké bulózne, pľuzgierové alebo exfoliatívne stavy, liečba týmto liekom sa má prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.8).

Ženské pohlavie, nižšia telesná hmotnosť a základná porucha funkcie obličiek

Vyššia expozícia afatinibu sa pozorovala u ženských pacientov, pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou a u tých, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Toto môže viesť k vyššiemu riziku vývoja nežiaducich reakcií osobitne hnačky, vyrážky/akné a stomatitídy. U pacientov s týmito rizikovými faktormi sa odporúča starostlivý monitoring.

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)

U pacientov, ktorí dostávali GIOTRIF na liečbu NSCLC, boli hlásenia ILD alebo nežiaducich reakcií podobných ILD (ako je infiltrácia pľúc, pneumonitída, syndróm akútnej respiračnej tiesne, alergická alveolitída) vrátane úmrtí. Nežiaduce reakcie podobné ILD sa hlásili u 0,7 % pacientov liečených GIOTRIFOM vo všetkých klinických skúšaniach (vrátane 0,5 % pacientov s CTCAE Stupeň \geq 3 nežiaducich reakcií podobných ILD). Pacienti s ILD v anamnéze sa neskúmali.

Má sa vykonať dôkladné zhodnotenie všetkých pacientov s akútnym nástupom a/alebo nevysvetliteľným zhoršením pľúcnych príznakov (dyspnoe, kašeľ, horúčka), aby sa vylúčila ILD. Liečba týmto liekom sa musí až do preskúmania týchto príznakov vysadiť. Ak sa diagnostikuje ILD, liečba GIOTRIFOM sa musí natrvalo ukončiť a podľa potreby sa má začať náležitá liečba (pozri časť 4.2).

Ťažká porucha funkcie pečene

Počas liečby týmto liekom sa hlásilo zlyhanie pečene vrátane úmrtí u menej než 1 % pacientov. U týchto pacientov zahŕňali súbežne sa vyskytujúce faktory existujúce ochorenie pečene a/alebo komorbidity súvisiace s progresiou existujúcej malignity. U pacientov s existujúcim ochorením pečene sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia funkcie pečene. Stupeň 3 nárastu alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) sa pozoroval v pivotných klinických skúšaniach u 2,4 % (LUX-Lung 3) a 1,6 % (LUX-Lung 8) pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami pečeňových testov liečených 40 mg/deň. Stupeň 3 nárastu ALT/AST v LUX-Lung 3 bol asi 3,5-násobne vyšší u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami pečeňových testov. Nebol hlásený žiadny stupeň 3 nárastu ALT/AST u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami pečeňových testov v LUX-Lung 8 (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu funkcie

pečene, môže byť nevyhnutné prerušenie užívania (pozri časť 4.2). U pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká porucha funkcie pečene počas užívania GIOTRIFU, sa musí liečba ukončiť.

Gastrointestinálne perforácie

Počas liečby GIOTRIFOM bola hlásená gastrointestinálna perforácia, vrátane úmrtí, u 0,2 % pacientov v rámci všetkých randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaní. Vo väčšine prípadov sa gastrointestinálna perforácia spájala s inými známymi rizikovými faktormi, vrátane súbežného podávania liekov ako napríklad kortikosteroidov, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) alebo iných antiangiogénnych látok, gastrointestinálneho vredu v základnej anamnéze, základného divertikulárneho ochorenia, veku alebo črevných metastáz v mieste perforácie. U pacientov, u ktorých sa počas užívania GIOTRIFU vyvinie gastrointestinálna perforácia, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Keratitída

Príznaky ako akútny alebo zhoršujúci sa očný zápal, lakrimácia, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo červené oči, sa majú promptne odporučiť na vyšetrenie oftalmológovi špecialistovi. Ak sa potvrdí diagnóza ulceratívnej keratitídy, liečba sa musí prerušiť alebo ukončiť. Ak sa diagnostikuje keratitída, pomer prínosu voči rizikám pokračovania liečby sa má starostlivo zvážiť. Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s keratitídou, ulceratívnou keratitídou alebo závažným syndrómom suchého oka v anamnéze. Používanie kontaktných šošoviek je tiež rizikový faktor keratitídy a ulcerácie (pozri časť 4.8).

Funkcia ľavej komory

Dysfunkcia ľavej komory sa spájala s inhibíciou HER2. Na základe dostupných údajov z klinického skúšania nie sú žiadne náznaky, že tento liek má nežiaduci účinok na kontraktilitu srdca. Tento liek sa však neskúmal u pacientov s abnormálnou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) ani u tých, ktorí majú významné ochorenie srdca v anamnéze. U pacientov so srdcovými rizikovými faktormi a so stavmi, ktoré môžu ovplyvniť LVEF, sa má zvážiť monitoring srdca vrátane hodnotenia LVEF na začiatku a počas liečby. U pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinú relevantné znaky/príznaky ochorenia srdca, sa má zvážiť monitoring srdca vrátane hodnotenia LVEF.

U pacientov s ejekčnou frakciou pod stanovenú dolnú hranicu normy sa má zvážiť konzultácia u kardiológa, ako aj prerušenie či ukončenie liečby.

Interakcie P-glykoproteínu (P-gp)

Súbežná liečba silnými induktormi P-gp môže znížiť expozíciu afatinibu (pozri časť 4.5).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými stavmi galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportnými systémami liečiv

Účinky inhibítorov P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) na afatinib

In vitro štúdie potvrdili, že afatinib je substrátom pre P-gp a BCRP. Keď sa silný inhibítor P-gp a BCRP ritonavir (200 mg dvakrát denne počas 3 dní) podával 1 hodinu pred jednorazovou dávkou 20 mg GIOTRIFU, expozícia afatinibu sa zvýšila o 48 % (plochy pod krivkou ($AUC_{0-\infty}$)) a o 39 % (maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max})). Na rozdiel od toho, ak sa ritonavir podával súbežne alebo 6 hodín po 40 mg GIOTRIFU, relatívna biologická dostupnosť afatinibu bola 119 % ($AUC_{0-\infty}$) a 104 % (C_{max}) a 111 % ($AUC_{0-\infty}$) a 105 % (C_{max}), v uvedenom poradí. Preto sa odporúča oddialiť podávanie silných inhibítorov P-gp (vrátane, ale nie len ritonavir, cyklosporín A, ketokonazol, itraconazol, erytromycín, verapamil, chinidín, takrolimus, nelfinavir, sakvinavir a amiodarón) pokiaľ možno o 6 hodín alebo 12 hodín pred alebo po GIOTRIFE (pozri časť 4.2).

Účinky induktorov P-gp na afatinib

U pacientov predtým liečených rifampicínom (600 mg jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom P-gp, sa po podaní jednorazovej dávky 40 mg GIOTRIFU znížila plazmatická expozícia afatinibu o 34 % ($AUC_{0-\infty}$) a o 22 % (C_{max}). Silné induktory P-gp (vrátane, ale nie len rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môžu znížiť expozíciu afatinibu (pozri časť 4.4).

Účinky afatinibu na substráty P-gp

Na základe údajov *in vitro* je afatinib stredne silný inhibítor P-gp. Na základe klinických údajov sa však považuje za nepravdepodobné, že liečba GIOTRIFOM bude viesť k zmenám plazmatických koncentrácií iných substrátov P-gp.

Interakcie s BCRP

In vitro štúdie naznačili, že afatinib je substrátom a inhibítorom transportéra BCRP. Afatinib môže zvýšiť biologickú dostupnosť perorálne podávaných substrátov BCRP (vrátane, ale nie len rosuvastatín a sulfasalazín).

Účinok jedla na afatinib

Súbežné podávanie jedla s vysokým obsahom tuku a GIOTRIFU malo za následok významné zníženie expozície afatinibu o asi 50 % čo sa týka C_{max} a o 39 % čo sa týka $AUC_{0-\infty}$. Tento liek sa má podávať bez jedla (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má ako preventívne opatrenie odporučiť, aby sa vyvarovali otehotneniu počas užívania GIOTRIFU. Počas liečby a minimálne 1 mesiac po poslednej dávke sa majú používať adekvátne antikoncepčné metódy.

Gravidita

Mechanicky, všetky lieky cieleňé voči EGFR majú potenciál spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie na zvieratách s afatinibom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne prejavy teratogenity až do a vrátane hladín dávok letálnych pre matku. Nežiaduce zmeny boli obmedzené na hladiny toxických dávok. Systémové expozície dosiahnuté u zvierat však boli buď v podobnom rozsahu alebo pod hladinami pozorovanými u ľudí (pozri časť 5.3).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tohto lieku u gravidných žien. Preto nie je známe riziko pre ľudí. Ak sa použije počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania alebo po skončení užívania GIOTRIFU, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje na zvieratách potvrdili, že sa afatinib vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Na základe toho je pravdepodobné, že sa afatinib vylučuje do materského mlieka u ľudí. Riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť. Matkám sa má odporučiť, aby počas užívania tohto lieku nedojčili.

Fertilita

Štúdie fertility s ľuďmi sa s afatinibom nevykonali. Dostupné predklinické toxikologické údaje potvrdili účinky na reprodukčné orgány pri vyšších dávkach. Preto nemožno vylúčiť nežiaduci účinok liečby týmto liekom na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

GIOTRIF má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby sa hlásili u niektorých pacientov nežiaduce účinky na očiach (konjunktivitída, suché oči, keratitída) (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosti pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Druhy nežiaducich reakcií sa vo všeobecnosti spájali s inhibičným mechanizmom účinku afatinibu na EGFR. Zhrnutie všetkých nežiaducich reakcií na liek je uvedené v tabuľke 2. Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli hnačka a nežiaduce príhody súvisiace s kožou (pozri časť 4.4) ako aj stomatitída a paronychia (pozri tiež tabuľku 3, 4 a 5). Celkovo viedlo zníženie dávky (pozri časť 4.2) k nižšej frekvencii častých nežiaducich reakcií.

U pacientov liečených GIOTRIFOM 40 mg zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií na liek sa vyskytlo u 57 % pacientov v klinickom skúšaní LUX-Lung 3 a u 25 % pacientov v klinickom skúšaní LUX-Lung 8. Ukončenie liečby bolo z dôvodu nežiaducej reakcie hnačka 1,3 % a vyrážky/akné 0 % v LUX-Lung 3 a hnačka 3,8 % a vyrážky/akné 2,0 % v LUX-Lung 8.

Nežiaduce reakcie podobnéILD sa hlásili u 0,7 % pacientov liečených afatinibom. Boli zaznamenané stavy bulózných, pluzgierovitých a exfoliatívnych kožných ochorení vrátane zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu, hoci v týchto prípadoch existovali možné alternatívne etiológie (pozri časť 4.4).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 sumarizuje frekvencie nežiaducich reakcií na liek zo všetkých klinických skúšaní s NSCLC a skúseností po uvedení lieku na trh s dennými dávkami GIOTRIFU 40 mg alebo 50 mg ako monoterapia. Nasledovné termíny sa používajú v stupnici frekvencií nežiaducich reakcií na liek: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií na liek podľa kategórií frekvencie

Telesný systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	paronychia ¹	cystitída		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	dehydratácia hypokaliémia		
Poruchy nervového systému		dysgeúzia		
Poruchy oka		konjunktivitída suché oči	keratitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	rinorea	intersticiálna pľúcna choroba	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka stomatitída ² nauzea vracanie	dyspepsia zápal pery	pankreatitída gastrointestinálna perforácia	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanínamino- transferáza zvýšená aspartát- aminotransferáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ³ akneiformná dermatitída ⁴ svrbenie ⁵ suchá koža ⁶	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie poruchy nechťov ⁸		Stevensov- Johnsonov syndróm ⁷ toxická epidermálna nekrolýza ⁷
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče		
Poruchy obličiek a močových ciest		porucha funkcie obličiek/zlyhanie obličiek		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená telesná hmotnosť ⁹		

¹ Zahŕňa paronychiu, zápal nechty, zápal nechťového lôžka

² Zahŕňa stomatitídu, aftoidnú stomatitídu, mukózny zápal, vriedky v ústach, erózie na sliznici úst, mukózne erózie, mukózne ulcerácie

³ Zahŕňa skupinu preferovaných termínov vyrážky

⁴ Zahŕňa akné, pustulárne akné, akneiformnú dermatitídu

⁵ Zahŕňa svrbenie, generalizovaný pruritus

⁶ Zahŕňa suchú kožu, popraskanú kožu

⁷ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

⁸ Zahŕňa poruchu nechťov, onycholýzu, toxicitu nechťov, onychokláziu, zarastajúci necht, jamkovité nechty, onychomadézu, zmenu farby nechťov, dystrofiu nechťov, zbrázdnené nechty a onychogryfózu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Veľmi časté nežiaduce reakcie na liek u pacientov liečených GIOTRIFOM, ktoré sa vyskytli u minimálne 10 % pacientov v klinickom skúšaní LUX-Lung 3 a LUX-Lung 7, sú zhrnuté podľa stupňa všeobecných kritérií toxicity – National Cancer Institute (NCI-CTC) v tabuľkách 3 a 4.

Tabuľka 3: Veľmi časté nežiaduce reakcie na liek v klinickom skúšaní LUX-Lung 3

Stupeň NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/deň) N = 229			Pemetrexed/ Cisplatina N = 111		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Paronychia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Znížená chuť do jedla	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Epistaxa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitída ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zápal pery	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiformná dermatitída ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Suchá koža ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Svrbenie ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>						
Zníženie telesnej hmotnosti	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Zahŕňa paronychiu, zápal nechty, zápal nechtového lôžka

² Zahŕňa stomatitídu, aftoidnú stomatitídu, mukózne zápal, vriedky v ústach, erózie na sliznici úst, mukózne erózie, mukózne ulcerácie

³ Zahŕňa skupinu preferovaných termínov vyrážky

⁴ Zahŕňa akné, pustulárne akné, akneiformnú dermatitídu

⁵ Zahŕňa suchú kožu, popraskanú kožu

⁶ Zahŕňa svrbenie, generalizovaný pruritus

Tabuľka 4: Veľmi časté nežiaduce reakcie na liek v klinickom skúšaní LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/deň) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Stupeň NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Paronychia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitída ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Znížená chuť do jedla	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliémia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Rinorea ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxa	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitída ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nauzea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vracanie	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>						
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážka ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Suchá koža	32,5	0	0	39,6	0	0
Svrbenie ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiformná dermatitída ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Pyrexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>						
Zníženie telesnej hmotnosti	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Zahŕňa paronychiu, zápal nechta, zápal nechtového lôžka

² Zahŕňa cystitídu, infekciu močového traktu

³ Zahŕňa hypokaliémiu, pokles hladiny draslíka v krvi

⁴ Zahŕňa rinoreu, nosový zápal

⁵ Zahŕňa stomatitídu, aftoidnú stomatitídu, mukózny zápal, vriedky v ústach, mukózne erózie

⁶ Zahŕňa skupinu preferovaných termínov vyrážky

⁷ Zahŕňa svrbenie, generalizovaný pruritus

⁸ Zahŕňa akneiformnú dermatitídu, akné

Abnormality funkčných testov pečene

Abnormality funkčných testov pečene (vrátane zvýšenej ALT a AST) sa pozorovali u pacientov, ktorí užívali GIOTRIF 40 mg. Tieto zvýšenia boli prevažne prechodné a neviedli k ukončeniu liečby.

Stupeň 2 (> 2,5 až 5,0-násobok nad hornú hranicu normy (ULN)) zvýšenia ALT sa vyskytol u < 8 % pacientov liečených týmto liekom. Stupeň 3 (> 5,0 až 20,0-násobok ULN) zvýšenia sa vyskytol u < 4 % pacientov liečených GIOTRIFOM (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Veľmi časté nežiaduce reakcie na liek u pacientov liečených GIOTRIFOM, ktoré sa vyskytli u minimálne 10 % pacientov v klinickom skúšaní LUX-Lung 8, sú zhrnuté podľa stupňa všeobecných kritérií toxicity – National Cancer Institute (NCI-CTC) v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Veľmi časté nežiaduce reakcie na liek v klinickom skúšaní LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/deň) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Stupeň NCI-CTC						
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Paronychia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Znížená chuť do jedla	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitída 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 kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážka ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiformná dermatitída ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Hlásenie frekvencie výskytu u pacientov s nežiaducimi udalosťami so všetkými kauzalitami

¹ Zahŕňa paronychiu, zápal nechtu, zápal nechtového lôžka

² Zahŕňa stomatitídu, aftóznou stomatitídu, mukóznou zápal, vriedky v ústach, erózie na sliznici úst, mukózne erózie, mukózne ulcerácie

³ Zahŕňa skupinu preferovaných termínov vyrážky

⁴ Zahŕňa akné, pustulárne akné, akneiformnú dermatitídu

Abnormality funkčných testov pečene

Abnormality funkčných testov pečene (vrátane zvýšenej ALT a AST) sa pozorovali u pacientov, ktorí užívali GIOTRIF 40 mg. Tieto zvýšenia boli prevažne prechodné a neviedli k ukončeniu liečby. Zvýšenie ALT 2. stupňa sa vyskytlo u 1 % pacientov a zvýšenie 3. stupňa sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených GIOTRIFOM (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najvyššia dávka afatinibu skúmaná na obmedzenom počte pacientov vo fáze I klinických skúšaní bola 160 mg jedenkrát denne počas 3 dní a 100 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované pri týchto dávkach boli primárne dermatologické (vyrážka/akné) a gastrointestinálne udalosti (predovšetkým hnačka). Predávkovanie u 2 zdravých dospelých sa u každého týkalo požitia 360 mg afatinibu (ako súčasť kombinovaného požitia liekov) a spájalo sa s nežiaducimi udalosťami nauzeou, vracaním, asténiou, závratom, bolesťou hlavy, bolesťou brucha a zvýšenou amylázou (< 1,5-násobok ULN). Obidvaja jedinci sa zotavili z týchto nežiaducich udalostí.

Liečba

Na predávkovanie týmto liekom neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípadoch podozrení na predávkovanie sa GIOTRIF nesmie podať a má sa začať podporná liečba.

Ak je to indikované, možno dosiahnuť elimináciu neabsorbovaného afatinibu vracaním alebo výplachom žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB03

Mechanizmus účinku

Afatinib je silný a selektívny ireverzibilný blokátor rodiny ErbB. Afatinib sa kovalentne viaže na a ireverzibilne blokuje signálne dráhy všetkých homo- a heterodimérov, ktoré sú tvorené členmi rodiny ErbB EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 a ErbB4.

Farmakodynamické účinky

Aberantné signálne dráhy ErbB spúšťané prostredníctvom receptorových mutácií a/alebo amplifikácie a/alebo zvýšenou expresiou ligandu receptora prispievajú k malígnemu fenotypu. Mutácie v EGFR definujú odlišný molekulárny podtyp nádoru pľúc.

Afatinib, ako samostatná látka na predklinických modeloch ochorenia s dereguláciou dráhy ErbB, účinne blokoval signálne dráhy receptora ErbB, čo malo za následok inhibíciu rastu nádoru alebo regresiu nádoru. Nádory NSCLC s bežnými aktivujúcimi mutáciami EGFR (Del 19, L858R) a niekoľkými menej častými mutáciami EGFR v exóne 18 (G719X) a v exóne 21 (L861Q) sú osobitne vnímavé na liečbu afatinibom v predklinických a klinických podmienkach. Obmedzená predklinická a/alebo klinická aktivita sa pozorovala v nádoroch NSCLC s inzerčnými mutáciami v exóne 20.

Získanie sekundárnej mutácie T790M je hlavným mechanizmom získanej rezistencie na afatinib a génová dávka alely obsahujúcej T790M koreluje so stupňom rezistencie *in vitro*. Mutácia T790M je prítomná približne u 50 % nádorov pacientov po progresii ochorenia pri liečbe s afatinibom, u ktorých je možné zväziť T790M ciele EGFR TKI ako liečbu v ďalšej línii. Ďalší možný mechanizmus rezistencie na afatinib sa predpokladal v predklinickom štádiu a v klinickom štádiu sa pozorovalo zosilnenie génu MET.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

GIOTRIF u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s mutáciami EGFR

LUX-Lung 3

V režime liečby prvej línie sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť GIOTRIFU u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC (štádium IIIB alebo IV) s pozitívnou mutáciou EGFR v globálnom, randomizovanom, multicentrickom, otvorenom klinickom skúšaní. Pacienti boli skrínovaní na prítomnosť 29 rozličných mutácií EGFR pomocou metódy založenej na polymerázovej reťazovej reakcii (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacienti boli randomizovaní (2:1) na liečbu GIOTRIFOM 40 mg jedenkrát denne alebo maximálne 6 cyklami pemetrexed/cisplatina. Medzi randomizovanými pacientmi bolo 65 % žien, medián veku bol 61 rokov, stav výkonnosti podľa ECOG na začiatku bol 0 (39 %) alebo 1 (61 %), 26 % bolo belochov a 72 % bolo Ázijcov. 89 % pacientov malo bežné mutácie EGFR (Del 19 alebo L858R).

Primárny cieľový ukazovateľ bolo prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS) podľa nezávislého hodnotenia; sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie a objektívnu mieru odpovede. V čase analýzy, 14. novembra 2013, sa u 176 pacientov (76,5 %) v skupine s afatinibom a 70 pacientov (60,9 %) v skupine s chemoterapiou vyskytla udalosť, ktorá ovplyvnila analýzu PFS, t.j. progresiu ochorenia podľa stanovenia centrálnym nezávislým hodnotením alebo smrť. Výsledky účinnosti sú uvedené na obrázku 1, v tabuľkách 6 a 7.

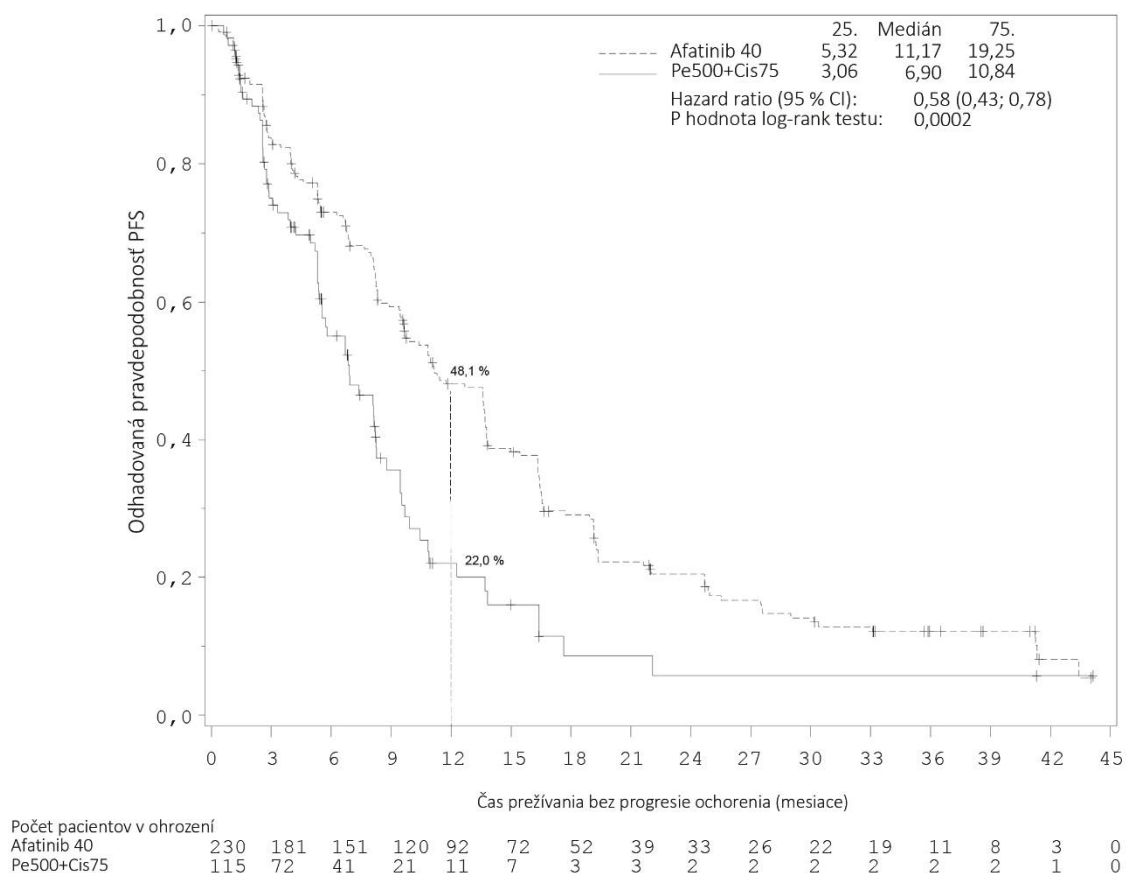
LUX-Lung 6

Účinnosť a bezpečnosť GIOTRIFU u ázijských pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom pľúc (štádium IIIB/IV) s pozitívnou mutáciou EGFR boli hodnotené v randomizovanom, multicentrickom, otvorenom klinickom skúšaní. Podobne ako v LUX-Lung 3 boli

pacienti s predtým neliečeným NSCLC skrínovaní na mutácie EGFR pomocou testu TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Medzi randomizovanými pacientmi bolo 65 % žien, medián veku bol 58 rokov a všetci pacienti boli ázijského pôvodu. Pacienti s bežnými mutáciami EGFR predstavovali 89 % populácie štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS podľa posúdenia centrálnym nezávislým hodnotením; sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali OS a ORR. Obe klinické skúšania demonštrovali výrazné zlepšenie PFS u pacientov s pozitívnou mutáciou EGFR liečených GIOTRIFOM v porovnaní s chemoterapiou. Výsledky účinnosti sú zhrnuté na obrázku 1 (LUX-Lung 3) a v tabuľkách 6 a 7 (LUX-Lung 3 a 6). V tabuľke 7 sú zobrazené výsledky v podskupinách pacientov s dvomi bežnými mutáciami EGFR – Del 19 a L858R.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka PFS podľa nezávislého hodnotenia liečenej skupiny v klinickom skúšaní LUX-Lung 3 (Celková populácia)



Tabuľka 6: Výsledky účinnosti GIOTRIFU v porovnaní s pemetrexedom/cisplatinou (LUX-Lung 3) gemcitabínom/cisplatinou (LUX-Lung 6) (Nezávislé hodnotenie)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ Cisplatina (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabín/ Cisplatina (N = 122)
Prežívanie bez progresie Mesiace (medián)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-hodnota ¹	0,0002		< 0,0001	
1-ročná miera PFS	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektívna miera odpovede (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds ratio (OR) (95 % CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-hodnota ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS) Mesiace (medián)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-hodnota ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-hodnota pre PFS/OS na základe stratifikovaného log-rank testu; p-hodnota pre objektívnu mieru odpovede na základe logistickej regresie

² CR=úplná odpoveď; PR=čiastočná odpoveď

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti GIOTRIFU z hľadiska PFS a OS v porovnaní s pemetrexedom/cisplatinou (LUX-Lung 3) gemcitabínom/cisplatinou (LUX-Lung 6) vo vopred definovaných podskupinách s mutáciou EGFR Del 19 a L858R (Nezávislé hodnotenie)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexed/ Cisplatina (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabín/ Cisplatina (N = 62)
Prežívanie bez progresie Mesiace (medián)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-hodnota ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS) Mesiace (medián)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-hodnota ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrexed/ Cisplatina (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabín/ Cisplatina (N = 46)
Prežívanie bez progresie Mesiace (medián)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-hodnota ¹	0,2191		< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS) Mesiace (medián)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard ratio (HR) (95 % CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-hodnota ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-hodnota pre PFS/OS na základe stratifikovaného log-rank testu

Vo vopred definovanej podskupine s bežnými mutáciami (kombinované Del 19 a L858R) bol pre GIOTRIF a chemoterapiu medián PFS 13,6 mesiaca vs. 6,9 mesiacom (HR 0,48; 95 % CI 0,35-0,66; $p < 0,0001$; N = 307) v LUX-Lung 3 a 11,0 mesiaca vs. 5,6 mesiacom (HR 0,24; 95 % CI 0,17-0,35; $p < 0,0001$; N = 324) v LUX-Lung 6.

Prínos PFS bol sprevádzaný zlepšením príznakov súvisiacich s ochorením a oddialením času do ich zhoršenia (pozri tabuľka 8). Priemerné skóre celkovej kvality života, celkový zdravotný stav a telesné, spoločenské, kognitívne, sociálne a emocionálne činnosti boli časom výrazne lepšie pre GIOTRIF.

Tabuľka 8: Výsledky príznakov pre GIOTRIF v porovnaní s chemoterapiou v klinických skúšaníach LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Kašeľ	Dyspnoe	Bolesť
% pacientov so zlepšením ^a	67 % vs. 60 %; p = 0,2133	65 % vs. 50 %; p = 0,0078	60 % vs. 48 %; p = 0,0427
Oddialenie mediánu času do zhoršenia (mesiace) ^{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		
	Kašeľ	Dyspnoe	Bolesť
% pacientov so zlepšením ^a	76 % vs. 55 %; p = 0,0003	71 % vs. 48 %; p < 0,0001	65 % vs. 47 %; p = 0,0017
Oddialenie mediánu času do zhoršenia (mesiace) ^{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 uvedené pre GIOTRIF v porovnaní s chemoterapiou, p-hodnota na základe logistickej regresie

^b p-hodnota pre čas do zhoršenia na základe stratifikovaného log-rank testu

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 bolo jednoramenné klinické skúšanie fázy II so 129 pacientmi predtým neliečenými EGFR TKI so štádiom IIIB alebo IV pľúcneho adenokarcinómu s mutáciami EGFR. Pacienti boli zaradení do prvej línie (N = 61) alebo druhej línie liečby (N = 68) (t.j. po zlyhaní 1 predchádzajúceho režimu chemoterapie). U 61 pacientov liečených v režime prvej línie sa potvrdilo ORR 65,6 % a DCR bolo podľa nezávislého hodnotenia 86,9 %. Medián PFS podľa nezávislého hodnotenia 12,0 mesiacov. Účinnosť bola podobne vysoká v skupine pacientov, ktorí predtým dostali chemoterapiu (N = 68; ORR 57,4 %; medián PFS podľa nezávislého hodnotenia 8 mesiacov). Aktualizovaný medián OS pre prvú a druhú líniu bol 31,7 mesiacov prípadne 23,6 mesiacov (v uvedenom poradí).

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 je randomizované, globálne, otvorené klinické skúšanie fázy IIb skúmajúce účinnosť a bezpečnosť GIOTRIFU u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom pľúc (štádium IIIB alebo IV) s EGFR mutáciami v prvej línii. Pacienti prešli skríningom na prítomnosť aktivujúcich mutácií EGFR (Del 19 a/alebo L858R) pomocou testu TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Pacienti (N = 319) boli randomizovaní (1:1) na podanie GIOTRIFU 40 mg perorálne raz denne (N = 160) alebo gefitinibu 250 mg perorálne raz denne (N = 159). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu mutácie EGFR (Del 19; L858R) a prítomnosti mozgových metastáz (áno; nie).

Medzi randomizovanými pacientmi bolo 62 % žien, priemerný vek 63 rokov, 16 % pacientov malo mozgové metastázy, východiskový stav výkonnosti podľa ECOG bol 0 (31 %) alebo 1 (69 %), 57 % pacientov bolo ázijského a 43 % neázijského pôvodu. Pacientom bola odobraná vzorka nádoru s mutáciou EGFR kategorizovanou buď ako delécia v exóne 19 (58 %) alebo substitúcie v exóne 21 L858R (42 %).

Koprimárne cieľové ukazovatele zahŕňajú PFS podľa nezávislého hodnotenia a OS. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňajú ORR a DCR. GIOTRIF výrazne zlepšil PFS a ORR u pacientov s pozitívnou mutáciou EGFR v porovnaní s gefitinibom. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti GIOTRIFU v porovnaní s gefitinibom (LUX-Lung 7) na základe primárnej analýzy z augusta 2015.

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Hazard Ratio/ Odds Ratio (95% CI) p-hodnota²
Medián PFS (mesiace), celková populácia klinického skúšania	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-mesačná miera PFS	27 %	15 %	
24-mesačná miera PFS	18 %	8 %	
Medián OS (mesiace)¹, celková populácia klinického skúšania	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Nažive v 18. mesiaci	71 %	67 %	
Nažive v 24. mesiaci	61 %	51 %	
Objektívna miera odpovede (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ výsledky OS na základe primárnej analýzy OS v apríli 2016 pri mierach príhod 109 (68,1 %) v skupine s GIOTRIFOM a 117 (73,6 %) v skupine s gefitinibom

² p-hodnota pre PFS/OS na základe stratifikovaného log-rank testu; p-hodnota pre objektívnu mieru odpovede na základe stratifikovanej logistickej regresie

³ CR=úplná odpoveď; PR=čiastočná odpoveď

Pomer rizika PFS pre pacientov s mutáciami DEL 19 bol 0,76 (95 % CI [0,55; 1,06]; p = 0,1071) a 0,71 (95 % CI [0,47; 1,06]; p = 0,0856) pre pacientov s mutáciami L858R pre afatinib s porovnaním s gefitinibom.

Analýza účinnosti GIOTRIFU u pacientov s nádorom prechovávajúcim menej časté mutácie EGFR predtým neliečených EGFR TKI (LUX-Lung 2, -3, a -6)

V troch klinických skúšaniach s GIOTRIFOM s prospektívnou genotypizáciou nádorov (klinické skúšania fázy III LUX-Lung 3 a -6 a jednoramenné klinické skúšanie fázy II LUX-Lung 2) bola vykonaná analýza údajov u celkového počtu 75 pacientov predtým neliečených TKI s pokročilými adenokarcinómami pľúc (štádium IIIb-IV) prechovávajúcimi menej časté mutácie EGFR, ktoré boli definované ako všetky mutácie iné ako mutácie Del 19 a L858R. Pacienti boli liečení GIOTRIFOM 40 mg (vo všetkých troch klinických skúšaniach) alebo 50 mg (LUX-Lung 2) perorálne jedenkrát denne.

U pacientov s nádormi prechovávajúcimi substitučnú mutáciu G719X (N = 18) bola potvrdená ORR 72,2 % a medián trvania odpovede bol 13,2 mesiaca, u pacientov s nádormi prechovávajúcimi substitučnú mutáciu L861Q (N = 16) bola potvrdená ORR 56,3 % a medián trvania odpovede bol 12,9 mesiaca a u pacientov s nádormi prechovávajúcimi substitučnú mutáciu S768I (N = 8) bola potvrdená ORR 75,0 % a medián trvania odpovede bol 26,3 mesiaca.

U pacientov s nádormi prechovávajúcimi inzercie v exóne 20 (N = 23) bola potvrdená ORR 8,7 % a medián trvania odpovede bol 7,1 mesiaca. U pacientov s nádormi prechovávajúcimi de-novo mutácie T790M (N = 14) bola potvrdená ORR 14,3 % a medián trvania odpovede bol 8,3 mesiaca.

GIOTRIF u pacientov s NSCLC skvamóznej histológie

Účinnosť a bezpečnosť GIOTRIFU ako druhej línie liečby u pacientov s pokročilým NSCLC skvamóznej histológie boli skúmané v randomizovanom, otvorenom, globálnom klinickom skúšaní LUX-Lung 8 fázy III. Pacienti, ktorí dostali minimálne 4 cykly liečby na báze platiny v prvej línii, boli následne randomizovaní v pomere 1:1 na 40 mg GIOTRIFU denne alebo 150 mg erlotinibu až do progresie. Randomizácia bola rozdelená podľa rasy (východoázijská a iná ako východoázijská rasa).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol PFS. Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS. Ďalšími sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli ORR, DCR, zmena veľkosti nádoru a HRQOL.

Zo 795 randomizovaných pacientov tvorili väčšinu muži (84 %), belosi (73 %), aktívni alebo bývalí fajčiari (95 %) s východiskovým stavom ECOG 1 (67 %) a ECOG 0 (33 %).

Liečba GIOTRIFOM v druhej línii výrazne zlepšila PFS a OS u pacientov so skvamóznym NSCLC v porovnaní s erlotinibom. Výsledky účinnosti v čase primárnej analýzy OS, zahŕňajúce všetkých randomizovaných pacientov, sú zhrnuté na obrázku 2 a v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti GIOTRIFU v porovnaní s erlotinibom v LUX-Lung 8, na základe primárnej analýzy OS zahŕňajúcej všetkých randomizovaných pacientov

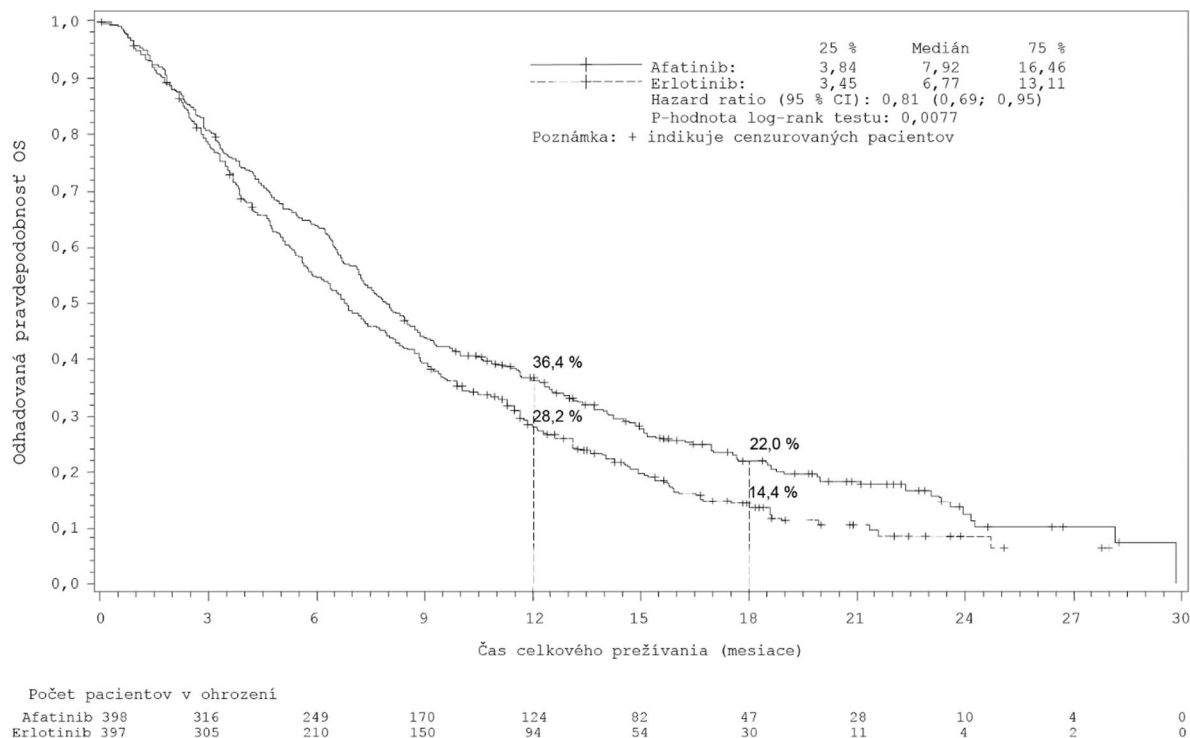
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (n = 397)	Hazard Ratio/ Odds Ratio (95 % CI)	p-hodnota²
PFS Mesiace (medián)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS Mesiace (medián)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Nažive v 12. mesiaci	36,4 %	28,2 %		
Nažive v 18. mesiaci	22,0 %	14,4 %		
Miera objektívnej odpovede (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Trvanie odpovede Mesiace (medián)	7,29	3,71		

¹ CR=úplná odpoveď; PR=čiastočná odpoveď

² p-hodnota pre PFS/OS na základe stratifikovaného log-rank testu, p-hodnota pre mieru objektívnej odpovede na základe logistickej regresie

Pomer rizika celkového prežívania pacientov vo veku < 65 rokov bol 0,68 (95 % CI 0,55; 0,85) a pacientov vo veku 65 rokov a starších 0,95 (95 % CI 0,76; 1,19).

Obrázok 2: Kaplan-Meierova krivka pre OS podľa liečebných skupín v LUX-Lung 8



Prínos PFS sprevádzalo zlepšenie príznakov súvisiacich s ochorením a oddialenie času do zhoršenia stavu (pozri tabuľka 11).

Tabuľka 11: Výsledky príznakov pre GIOTRIF v porovnaní s erlotinibom v klinickom skúšaní LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

	Kašeľ	Dyspnoea	Bolesť
% pacientov so zlepšením^{a, c}	43 % vs. 35 %; p = 0,0294	51 % vs. 44 %; p = 0,0605	40 % vs. 39 %; p = 0,7752
Oddialenie času do zhoršenia (mesiace)^{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 hodnoty uvedené pre GIOTRIF vs. erlotinib, p-hodnota na základe logistickej regresie

^b p-hodnota pre čas do zhoršenia na základe stratifikovaného log-rank testu

^c p-hodnoty neboli upravené pre multiplicitu

Účinnosť pri EGFR-negatívnych nádoroch nebola stanovená.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s týmto liekom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v NSCLC indikáciách (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Pediatrický výskum sa však vykonal u pediatrických pacientov s inými ochoreniami.

V otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy I/II so zvyšovaním dávky sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť GIOTRIFU u pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov s rekurentnými/refraktérnymi neuroektodermálnymi nádormi, rabdomyosarkómom a/alebo inými solídnymi nádormi so známou dereguláciou dráhy ErbB bez ohľadu na histológiu nádoru. V časti klinického skúšania zameranej na zistenie dávky bolo liečených celkovo 17 pacientov. V rozšírenej časti klinického skúšania zameranej na maximálnu tolerovanú dávku (MTD) dostávalo GIOTRIF v dávke 18 mg/m²/deň 39 pacientov vybraných na základe biomarkerov deregulácie dráhy ErbB. V tejto rozšírenej časti sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede u 38 pacientov vrátane 6 pacientov s refraktérnym gliómom vysokého stupňa (*High Grade Glioma*, HGG), 4 pacientov

s difúznym intrinzičným pontinným gliómom (DIPG), 8 pacientov s ependymómom a 20 pacientov s inými histologickými nálezmi. U jedného pacienta s neurálno-gliovým nádorom mozgu s fúziou génu CLIP2-EGFR bola potvrdená čiastočná odpoveď (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2). Profil nežiaducich reakcií GIOTRIFU u pediatrických pacientov bol v súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní GIOTRIFU sa pozorovali C_{max} afatinibu približne 2 až 5 hodín po podaní dávky. Hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ sa zvýšili trochu viac než proporcionálne v rozsahu dávky od 20 mg do 50 mg GIOTRIFU. Systémová expozícia afatinibu sa znížila o 50 % (C_{max}) a 39 % ($AUC_{0-\infty}$) pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tukov v porovnaní s podávaním v stave nalačno. Na základe populačných farmakokinetických údajov získaných z klinických skúšaní s rôznymi typmi nádorov sa pozorovalo priemerné zníženie $AUC_{\tau,ss}$ o 26 %, ak sa konzumovala potrava v priebehu 3 hodín pred alebo 1 hodiny po užití GIOTRIFU. Preto sa potrava nemá konzumovať minimálne 3 hodiny pred a minimálne 1 hodinu po užití GIOTRIFU (pozri časti 4.2 a 4.5).

Distribúcia

In vitro je väzba afatinibu na ľudské plazmatické proteíny približne 95 %. Afatinib sa viaže na proteíny nekovalentne (tradičná väzba proteínov) aj kovalentne.

Biotransformácia

Metabolické reakcie katalyzované enzýmami hrajú zanedbateľnú úlohu pri afatinibe *in vivo*. Kovalentné zlúčeniny s proteínmi boli hlavnými cirkulujúcimi metabolitmi afatinibu.

Eliminácia

U ľudí je vylučovanie afatinibu primárne prostredníctvom stolice. Po podaní perorálneho roztoku 15 mg afatinibu sa 85,4 % dávky vylúčilo v stolici a 4,3 % v moči. Základné liečivo afatinib predstavovalo 88 % vylúčenej dávky. Afatinib je eliminovaný s efektívnym polčasom približne 37 hodín. Plazmatické koncentrácie afatinibu v rovnovážnom stave sa preto dosiahli v priebehu 8 dní po opakovanom podávaní afatinibu, čo viedlo ku 2,77-násobnej ($AUC_{0-\infty}$) a 2,11-násobnej (C_{max}) kumulácii. U pacientov liečených afatinibom dlhšie ako 6 mesiacov bol odhadnutý koncový polčas 344 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Menej ako 5 % jednorazovej dávky afatinibu sa vylúčilo prostredníctvom obličiek. Expozícia afatinibu u osôb s poruchou funkcie obličiek bola porovnávaná so zdravými dobrovoľníkmi po jednej dávke 40 mg GIOTRIFU. Osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 8$; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², podľa rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)) mali expoziáciu 101 % (C_{max}) a 122 % (AUC_{0-tz}) v porovnaní s ich zdravými kontrolnými osobami. Osoby s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 8$; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², podľa rovnice MDRD) mali expoziáciu 122 % (C_{max}) a 150 % (AUC_{0-tz}) v porovnaní s ich zdravými kontrolnými osobami. Na základe tohto klinického skúšania a populačnej farmakokinetickej analýzy údajov získaných z klinických skúšaní na rôznych typoch nádorov sa dospelo k záveru, že nie je nevyhnutná úprava úvodnej dávky u pacientov s ľahkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) alebo ťažkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek, pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je však potrebné monitorovať (pozri „Populačná farmakokinetická analýza v špeciálnych skupinách pacientov“ nižšie a časť 4.2). GIOTRIF sa neskúmal u pacientov s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo na dialýze.

Porucha funkcie pečene

Afatinib sa eliminuje hlavne vylučovaním v žlči/stolici. Jedinci s ľahkou (Child Pugh A) alebo stredne ťažkou (Child Pugh B) poruchou funkcie pečene mali podobnú expoziáciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi po jednorazovej dávke 50 mg GIOTRIFU. Je to s súlade s populačnými

farmakokinetickými údajmi získanými z klinických skúšaní na rôznych typoch nádorov (pozri “Populačná farmakokinetická analýza v špeciálnych skupinách pacientov” nižšie). Zdá sa, že nie je nevyhnutná žiadna začiatková úprava dávky u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). Farmakokinetika afatinibu sa neskúmala u jedincov s ťažkou (Child Pugh C) dysfunkciou pečene (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza v špeciálnych skupinách pacientov

Populačná farmakokinetická analýza sa vykonala s 927 pacientmi s nádorom (764 s NSCLC), ktorí dostávali monoterapiu GIOTRIFOM. Pri žiadnom z nasledovných testovaných kovariantov sa začiatková úprava dávky nepovažovala za nevyhnutnú.

Vek

Nepozoroval sa žiaden významný vplyv veku (rozsah: 28 rokov - 87 rokov) na farmakokinetiku afatinibu.

Telesná hmotnosť

Plazmatická expozícia ($AUC_{\tau,ss}$) sa zvýšila o 26 % u 42 kg pacienta (2,5. percentilov) a znížila sa o 22 % u 95 kg pacienta (97,5. percentilov) v porovnaní s pacientom vážiacim 62 kg (medián telesnej hmotnosti pacientov v celkovej populácii pacientov).

Pohlavie

Ženy mali o 15 % vyššiu plazmatickú expozíciu ($AUC_{\tau,ss}$, upravená podľa telesnej hmotnosti) než muži.

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemá rasa vplyv na farmakokinetiku afatinibu zahŕňajúc pacientov ázijskej, bielej a čiernej rasy. Údaje o čiernej rase sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Expozícia afatinibu sa mierne zvýšila pri znižujúcom sa klírense kreatinínu (CrCl, vypočítaný podľa Cockcrofta a Gaulta), t.j. pre pacientov s CrCl 60 ml/min alebo 30 ml/min je expozícia ($AUC_{\tau,ss}$) afatinibu zvýšená o 13 % a 42 %, v uvedenom poradí a znížená o 6 % a 20 % u pacientov s CrCl 90 ml/min alebo 120 ml/min, v uvedenom poradí v porovnaní s pacientmi s CrCl 79 ml/min (medián CrCl pacientov v celkovej analyzovanej populácii pacientov).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene identifikovaní podľa abnormálnych testov pečene neboli vo vzájomnom vzťahu zo žiadnou významnou zmenou expozície afatinibu. Pre stredne ťažkú a ťažkú poruchu funkcie pečene boli dostupné obmedzené údaje.

Ďalšie charakteristiky pacientov/vnútorne faktory

Ďalšie zistené charakteristiky pacientov/vnútorne faktory s významným vplyvom na expozíciu afatinibu boli: výkonnostné skóre ECOG, hladiny laktátdehydrogenázy, hladiny alkalického fosfatázy a celkových proteínov. Individuálne rozsahy účinkov týchto kovariantov sa považovali za klinicky nevýznamné. Fajčenie v anamnéze, požívanie alkoholu (obmedzené údaje) alebo prítomnosť metastáz v pečeni nemali významný vplyv na farmakokinetiku afatinibu.

Pediatrická populácia

Po podaní dávky 18 mg/m² afatinibu bola expozícia v ustálenom stave (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov porovnateľná s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorým sa podávalo 40-50 mg afatinibu (informácie o pediatrickom použití, pozri tiež časť 4.2).

Ďalšie informácie o interakciách liečivo-liečivo

Interakcie s transportnými systémami vychytávania liečiv

In vitro údaje naznačujú, že interakcie liečivo-liečivo s afatinibom z dôvodu inhibície transportérov OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, a OCT3 sa považujú za nepravdepodobné.

Interakcie s enzýmami cytochrómu P450 (CYP)

U ľudí sa zistilo, že enzýmy katalyzujúce metabolické reakcie hrajú zanedbateľnú úlohu v metabolizme afatinibu. Približne 2 % dávky afatinibu sa metabolizovalo prostredníctvom FMO3 a CYP3A4-závislá N-demetylácia bola príliš nízka na kvantitatívnu analýzu. Afatinib nie je inhibitorom ani induktorom enzýmov CYP. Preto je nepravdepodobné, že tento liek bude interagovať s inými liekmi, ktoré modulujú alebo sa metabolizujú enzýmami CYP.

Účinok inhibície UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) na afatinib

In vitro údaje naznačujú, že interakcie liečivo-liečivo s afatinibom z dôvodu inhibície UGT1A1 sa považujú za nepravdepodobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perorálne podanie jednorazových dávok myšiam a potkanom naznačilo nízky potenciál akútnej toxicity afatinibu. V štúdiách s perorálnym opakovaným podávaním do 26 týždňov u potkanov alebo do 52 týždňov u mini prasiat sa identifikovali hlavné účinky na koži (dermálne zmeny, epiteliálna atrofia a folikulitída u potkanov), v gastrointestinálnom trakte (hnačka, erózie v žalúdku, epiteliálna atrofia u potkanov a mini prasiat) a na obličky (papilárna nekróza u potkanov). V závislosti od nálezov sa tieto zmeny vyskytli pri expozíciách nižších, v rozsahu alebo vyšších ako klinicky významné hladiny. Navyše sa u oboch druhov pozorovali rôzne orgánové farmakodynamicky sprostredkované atrofie epitelu.

Reprodukčná toxicita

Na základe mechanizmu účinku, všetky lieky cielečné voči EGFR vrátane GIOTRIFU mali potenciál spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie embryo-fetálneho vývoja vykonané s afatinibom neodhalili žiadne známky teratogenity. Príslušná celková systémová expozícia (AUC) bola buď mierne vyššia (2,2-násobne u potkanov) alebo nižšia (0,3-násobne u králikov) v porovnaní s hladinami u pacientov.

Rádiom značený afatinib, ktorý sa podával perorálne potkanom, na 11. deň laktácie prestupoval do materského mlieka samíc.

Štúdia fertility u samcov a samíc potkanov do maximálne tolerovaných dávok neodhalila žiadny významný vplyv na fertilitu. Celková systémová expozícia (AUC_{0-24}) u samcov a samíc potkanov bola v rozsahu alebo bola nižšia než tá, ktorá sa pozorovala u pacientov (1,3-násobne a 0,51-násobne, v uvedenom poradí).

Štúdia na potkanoch do maximálne tolerovaných dávok neodhalila žiadny významný vplyv na pre-/postnatálny vývoj. Najvyššia celková systémová expozícia (AUC_{0-24}) u samíc potkanov bola nižšia než tá, ktorá sa pozorovala u pacientov (0,23-násobne).

Fototoxicita

In vitro 3T3 test fototoxicity potvrdil, že afatinib môže mať fototoxický potenciál.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s GIOTRIFOM nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
bezdodý koloidný oxid kremičitý (E551)
krospovidón (typ A)
magnéziumstearát (E470b)

Film na obalovanie

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
polysorbát 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 a 50 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
polysorbát 80 (E433)
indigokarmínový hlinitý lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC perforované jednodávkové blistre. Každý blister je zabalený spolu s vreckom vysúšadla v laminovanom hliníkovom vrecku a obsahuje 7 × 1 filmom obalenú tabletu. Veľkosti balení so 7 × 1, 14 × 1 alebo 28 × 1 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. septembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
NEMECKO

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
FRANCÚZSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA PRE BLISTER s 20 mg)

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg afatinibu (ako dimaleát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 × 1 filmom obalená tableta
14 × 1 filmom obalená tableta
28 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

GIOTRIF 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÉ VRECKO s 20 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 INÉ

Neotvárajte pred použitím.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER s 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 20 mg tablety
afatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte pred použitím.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA PRE BLISTER s 30 mg)

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg afatinibu (ako dimaleát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 × 1 filmom obalená tableta
14 × 1 filmom obalená tableta
28 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

GIOTRIF 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÉ VRECKO s 30 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 INÉ

Neotvárajte pred použitím.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER s 30 mg

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 30 mg tablety
afatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte pred použitím.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA PRE BLISTER s 40 mg)

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg afatinibu (ako dimaleát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 × 1 filmom obalená tableta
14 × 1 filmom obalená tableta
28 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

GIOTRIF 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÉ VRECKO s 40 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 INÉ

Neotvárajte pred použitím.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER s 40 mg

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 40 mg tablety
afatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte pred použitím.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA PRE BLISTER s 50 mg)

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg afatinibu (ako dimaleát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 × 1 filmom obalená tableta
14 × 1 filmom obalená tableta
28 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

GIOTRIF 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÉ VRECKO s 50 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety
afatinib

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 INÉ

Neotvárajte pred použitím.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÝ BLISTER s 50 mg

1. NÁZOV LIEKU

GIOTRIF 50 mg tablety
afatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte pred použitím.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety afatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF
3. Ako užívať GIOTRIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GIOTRIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa

GIOTRIF je liek, ktorý obsahuje liečivo afatinib. Pôsobí tak, že blokuje činnosť skupiny bielkovín nazývaných ErbB rodina (vrátane EGFR [receptor pre epidermálny rastový faktor alebo ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tieto bielkoviny sú zapojené do rastu a šírenia nádorových buniek a môžu byť ovplyvnené zmenami (mutáciami) génov, ktoré ich produkujú. Blokovaním činnosti týchto bielkovín môže tento liek potláčať rast a šírenie nádorových buniek.

Tento liek sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov so špecifickým typom nádoru pľúc (nemalobunkového karcinómu pľúc):

- s identifikovanou zmenou (mutáciou) v géne pre EGFR. GIOTRIF vám môžu predpísať ako vašu prvú liečbu alebo ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.
- skvamózneho typu, ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF

Neužívajte GIOTRIF

- ak ste alergický na afatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste žena, máte nízku telesnú hmotnosť menej ako 50 kg alebo máte problémy s obličkami. Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, lekár vás môže dôkladnejšie sledovať, keďže sa vedľajšie účinky môžu prejaviť výraznejšie.
- ak máte zápal pľúc v anamnéze (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak máte problémy s pečeňou. Lekár môže urobiť niektoré pečeňové testy. Ak máte závažné ochorenie pečene, liečba týmto liekom sa neodporúča.
- ak máte problémy s očami v anamnéze, ako závažný syndróm suchého oka, zápal prednej priehľadnej vrstvy oka (rohovky) alebo vredy postihujúce vonkajšiu časť oka a/alebo používate

kontaktné šošovky.

- ak máte problémy so srdcom v anamnéze. Lekár vás môže dôkladnejšie sledovať.

Počas užívania tohto lieku okamžite informujte lekára:

- ak sa u vás vyvinie hnačka. Liečba prvých prejavov hnačky je dôležitá.
- ak sa u vás objaví kožná vyrážka. Skorá liečba kožnej vyrážky je dôležitá.
- ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, prípadne spolu s kašľom alebo horúčkou. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) a môžu byť život ohrozujúce.
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v žalúdku alebo črevách, horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie alebo tvrdé brucho alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva („gastrointestinálna perforácia“). Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné alebo črevné vredy alebo divertikulárne ochorenie, alebo ak sa súbežne liečíte protizápalovými liekmi (NSAID) (používanými na úľavu od bolesti a opuchu) alebo steroidmi (používanými proti zápalu alebo alergiám), keďže to môže zvýšiť riziko výskytu.
- ak sa u vás vyvinie akútne alebo zhoršujúce sa sčervenanie a bolesť očí, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo. Môžete potrebovať urgentnú liečbu.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci

GIOTRIF sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich. Nedávajte tento liek deťom ani dospievajúcim do veku 18 rokov.

Iné lieky a GIOTRIF

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj je bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvýšiť hladiny GIOTRIFU v krvi a z tohto dôvodu aj riziko vedľajších účinkov, ak sa užívajú pred GIOTRIFOM. Preto sa majú užívať s takým časovým odstupom od podania dávky GIOTRIFU, ako je to možné. To znamená, pokiaľ je to možné 6 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú dvakrát denne) alebo 12 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú jedenkrát denne) pred alebo po GIOTRIFE:

- ritonavir, ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol, erytromycín, nelfinavir, sakvinavir, používané na liečbu rôznych druhov infekcií,
- verapamil, chinidín, amiodarón, používané na liečbu ochorení srdca,
- cyklosporín A, takrolimus, lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém.

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť GIOTRIFU:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, používané na liečbu záchvatov,
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek na liečbu depresie,
- rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy.

Opýtajte sa svojho lekára, ak si nie ste istá/istý, kedy máte užívať tieto lieky.

GIOTRIF môže zvýšiť hladiny iných liekov v krvi, medzi ktoré patria aj tieto:

- sulfasalazín, používaný na liečbu zápalu/infekcie,
- rosuvastatín, používaný na znižovanie hladiny cholesterolu.

Pred užívaním týchto liekov spolu s GIOTRIFOM to povedzte lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas užívania tohto lieku sa vyvarujte otehotneniu. Ak môžete otehotnieť, musíte používať primerané metódy antikoncepcie počas liečby a minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky tohto lieku. Je to z dôvodu rizika, že môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa.

Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, musíte okamžite informovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte v liečbe pokračovať alebo nie.

Ak plánujete po užití poslednej dávky tohto lieku otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, keďže vaše telo nemuselo tento liek úplne vylúčiť.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte, pretože riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú príznaky súvisiace s liečbou, ktoré postihujú zrak (t.j. začervenanie a/alebo podráždenie očí, suché oči, slzenie, precitlivosť na svetlo) alebo schopnosť koncentrovať sa a reagovať, odporúča sa, aby ste nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ vedľajšie účinky neodoznajú (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

GIOTRIF obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať GIOTRIF

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg každý deň.

Lekár vám môže vašu dávku upraviť (zvýšiť alebo znížiť) v závislosti od toho, ako dobre znášate tento liek.

Kedy GIOTRIF užívať

- Je dôležité, aby ste tento liek užívali bez jedla.
- Tento liek užívajte minimálne 1 hodinu pred jedlom alebo
- Ak ste už jedli, počkajte minimálne 3 hodiny predtým, ako užijete tento liek.
- Tento liek užívajte jedenkrát denne približne v rovnakom čase každý deň. Toto vám pomôže si jednoduchšie zapamätať, že máte užiť tento liek.
- Tabletu nelámete, nežujete ani nedrvte.
- Tabletu prehltajte celú a zapite ju pohárom nesýtenej vody.

GIOTRIF sa má užívať ústami. Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety, rozpustite ju v pohári nesýtenej vody. Žiadne iné tekutiny sa nesmú použiť. Tabletu vložte do vody bez toho, aby ste ju drvili a občas premiešajte počas 15 minút, kým sa tableta nerozpadne na veľmi malé čiastočky. Nápoj okamžite vypite. Potom pohár opäť naplňte vodou a vypite ju, aby sa zabezpečilo, že ste užili celý liek.

Ak nie ste schopný prehltáť a máte žalúdočnú hadičku, lekár môže navrhnúť, aby ste liek dostávali pomocou hadičky.

Ak užijete viac GIOTRIFU, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete mať zvýšený výskyt vedľajších účinkov a lekár môže vašu liečbu prerušiť a poskytnúť vám potrebnú starostlivosť.

Ak zabudnete užiť GIOTRIF

- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť o viac ako o 8 hodín, vynechanú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť do 8 hodín, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase. V užívaní tabliet potom pokračujte v pravidelných intervaloch ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (súčasne dve tablety namiesto jednej), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať GIOTRIF

Bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom neukončujte užívanie tohto lieku. Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň dovtedy, kým vám ho predpisuje lekár. Ak nebudete užívať tento liek podľa predpisu vášho lekára, váš nádor môže začať opäť rásť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj GIOTRIF môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky uvedené nižšie, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby lekár prerušil liečbu a znížil vašu dávku alebo ukončil liečbu:

- **Hnačka** (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
Hnačka trvajúca dlhšie ako 2 dni alebo závažnejšia hnačka môžu mať za následok stratu tekutín (časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb), nízku hladinu draslíka v krvi (časté) a zhoršenie funkcie obličiek (časté). Hnačku možno liečiť. Pri prvých prejavoch hnačky pite veľa tekutín. Okamžite kontaktujte svojho lekára a čo najrýchlejšie začnite vhodnú liečbu hnačky. Predtým, ako začnete užívať GIOTRIF, máte mať k dispozícii liek na liečbu hnačky.
- **Kožná vyrážka** (veľmi časté).
Skorá liečba vyrážky je dôležitá. Ak u vás objaví vyrážka, povedzte to svojmu lekárovi. Ak nie je liečba vyrážky účinná a vyrážka sa stáva závažnejšou (napríklad dôjde k olupovaniu kože alebo sa vám na koži tvoria pľuzgier), musíte okamžite informovať svojho lekára, pretože váš lekár môže rozhodnúť o ukončení vašej liečby GIOTRIFOM. Vyrážka sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Odporúča sa ochrana pred slnkom ochranným oblečením a krémom na opalovanie.
- **Zápal pľúc** (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) nazývaný „intersticiálne ochorenie pľúc“.
Ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, pravdepodobne s kašľom alebo horúčkou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **Podráždenie alebo zápal očí**
Môže sa vyskytnúť podráždenie alebo zápal očí (zápal spojoviek/suché oči sa vyskytujú často a zápal rohovky sa vyskytuje menej často). Ak máte náhle alebo zhoršujúce sa príznaky na očiach, ako sú bolesť či sčervenanie alebo suché oči, povedzte to lekárovi.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára.

Hlásili sa aj nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vriedky a zápal v ústa,
- infekcia nechtov,
- znížená chuť do jedla,
- krvácanie z nosa,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- svrbenie,
- suchá pokožka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť, sčervenanie, opuch alebo olupovanie kože na vašich rukách a nohách,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza a alanínaminotransferáza) v krvných vyšetreniach,
- zápal výstelky močového mechúra s pocitom pálenia počas močenia a časté, náhle nutkanie na močenie (cystitída),
- abnormálne pociťovanie chuti (dysgeúzia),
- bolesť žalúdka, porucha trávenia, pálenie záhy,
- zápal pier,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- nádcha,
- svalové kŕče,
- horúčka,
- problémy s nechtami.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pankreasu (pankreatitída),
- výskyt pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva (gastrointestinálna perforácia).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tvorba závažných pľuzgierov alebo odlupovanie pokožky (naznačujúce Stevenson-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GIOTRIF

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, vrecku a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GIOTRIF obsahuje

- Liečivo je afatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg afatinibu (ako dimaleát).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), krospovidón typ A, magnéziumstearát (E470b), hypromelóza (E464), makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), polysorbát 80 (E433).

Ako vyzerá GIOTRIF a obsah balenia

GIOTRIF 20 mg filmom obalené tablety sú biele až žltkasté a okrúhleho tvaru. Majú vyrazený kód „T20“ na jednej strane a logo spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach s obsahom 1, 2 alebo 4 perforovaných jedno dávkových blistrov. Každý blister obsahuje 7 × 1 filmom obalenú tabletu a je zabalený v hliníkovom vrecku spolu s vreckom vysúšadla, ktoré sa nesmie prehltnúť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety afatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF
3. Ako užívať GIOTRIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GIOTRIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa

GIOTRIF je liek, ktorý obsahuje liečivo afatinib. Pôsobí tak, že blokuje činnosť skupiny bielkovín nazývaných ErbB rodina (vrátane EGFR [receptor pre epidermálny rastový faktor alebo ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tieto bielkoviny sú zapojené do rastu a šírenia nádorových buniek a môžu byť ovplyvnené zmenami (mutáciami) génov, ktoré ich produkujú. Blokovaním činnosti týchto bielkovín môže tento liek potláčať rast a šírenie nádorových buniek.

Tento liek sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov so špecifickým typom nádoru pľúc (nemalobunkového karcinómu pľúc):

- s identifikovanou zmenou (mutáciou) v géne pre EGFR. GIOTRIF vám môžu predpísať ako vašu prvú liečbu alebo ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.
- skvamózneho typu, ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF

Neužívajte GIOTRIF

- ak ste alergický na afatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste žena, máte nízku telesnú hmotnosť menej ako 50 kg alebo máte problémy s obličkami. Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, lekár vás môže dôkladnejšie sledovať, keďže sa vedľajšie účinky môžu prejaviť výraznejšie.
- ak máte zápal pľúc v anamnéze (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak máte problémy s pečeňou. Lekár môže urobiť niektoré pečeňové testy. Ak máte závažné ochorenie pečene, liečba týmto liekom sa neodporúča.
- ak máte problémy s očami v anamnéze, ako závažný syndróm suchého oka, zápal prednej priehľadnej vrstvy oka (rohovky) alebo vredy postihujúce vonkajšiu časť oka a/alebo používate

kontaktné šošovky.

- ak máte problémy so srdcom v anamnéze. Lekár vás môže dôkladnejšie sledovať.

Počas užívania tohto lieku okamžite informujte lekára:

- ak sa u vás vyvinie hnačka. Liečba prvých prejavov hnačky je dôležitá.
- ak sa u vás objaví kožná vyrážka. Skorá liečba kožnej vyrážky je dôležitá.
- ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, prípadne spolu s kašľom alebo horúčkou. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) a môžu byť život ohrozujúce.
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v žalúdku alebo črevách, horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie alebo tvrdé brucho alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva („gastrointestinálna perforácia“). Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné alebo črevné vredy alebo divertikulárne ochorenie, alebo ak sa súbežne liečíte protizápalovými liekmi (NSAID) (používanými na úľavu od bolesti a opuchu) alebo steroidmi (používanými proti zápalu alebo alergiám), keďže to môže zvýšiť riziko výskytu.
- ak sa u vás vyvinie akútne alebo zhoršujúce sa sčervenanie a bolesť očí, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo. Môžete potrebovať urgentnú liečbu.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci

GIOTRIF sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich. Nedávajte tento liek deťom ani dospievajúcim do veku 18 rokov.

Iné lieky a GIOTRIF

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj je bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvýšiť hladiny GIOTRIFU v krvi a z tohto dôvodu aj riziko vedľajších účinkov, ak sa užívajú pred GIOTRIFOM. Preto sa majú užívať s takým časovým odstupom od podania dávky GIOTRIFU, ako je to možné. To znamená, pokiaľ je to možné 6 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú dvakrát denne) alebo 12 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú jedenkrát denne) pred alebo po GIOTRIFE:

- ritonavir, ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol, erytromycín, nelfinavir, sakvinavir, používané na liečbu rôznych druhov infekcií,
- verapamil, chinidín, amiodarón, používané na liečbu ochorení srdca,
- cyklosporín A, takrolimus, lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém.

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť GIOTRIFU:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, používané na liečbu záchvatov,
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek na liečbu depresie,
- rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy.

Opýtajte sa svojho lekára, ak si nie ste istá/istý, kedy máte užívať tieto lieky.

GIOTRIF môže zvýšiť hladiny iných liekov v krvi, medzi ktoré patria aj tieto:

- sulfasalazín, používaný na liečbu zápalu/infekcie,
- rosuvastatín, používaný na znižovanie hladiny cholesterolu.

Pred užívaním týchto liekov spolu s GIOTRIFOM to povedzte lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas užívania tohto lieku sa vyvarujte otehotneniu. Ak môžete otehotnieť, musíte používať primerané metódy antikoncepcie počas liečby a minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky tohto lieku. Je to z dôvodu rizika, že môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa.

Ak počas užívania tohto lieku otehotniete, musíte okamžite informovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte v liečbe pokračovať alebo nie.

Ak plánujete po užití poslednej dávky tohto lieku otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, keďže vaše telo nemuselo tento liek úplne vylúčiť.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčite, pretože riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú príznaky súvisiace s liečbou, ktoré postihujú zrak (t.j. začervenanie a/alebo podráždenie očí, suché oči, slzenie, precitlivosť na svetlo) alebo schopnosť koncentrovať sa a reagovať, odporúča sa, aby ste nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ vedľajšie účinky neodoznajú (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

GIOTRIF obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať GIOTRIF

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg každý deň.

Lekár vám môže vašu dávku upraviť (zvýšiť alebo znížiť) v závislosti od toho, ako dobre znášate tento liek.

Kedy GIOTRIF užívať

- Je dôležité, aby ste tento liek užívali bez jedla.
- Tento liek užívajte minimálne 1 hodinu pred jedlom alebo
- Ak ste už jedli, počkajte minimálne 3 hodiny predtým, ako užijete tento liek.
- Tento liek užívajte jedenkrát denne približne v rovnakom čase každý deň. Toto vám pomôže si jednoduchšie zapamätať, že máte užiť tento liek.
- Tabletú nelámate, nežujte ani nedrvtu.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom nesýtenej vody.

GIOTRIF sa má užívať ústami. Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety, rozpustite ju v pohári nesýtenej vody. Žiadne iné tekutiny sa nesmú použiť. Tabletú vložte do vody bez toho, aby ste ju drvili a občas premiešajte počas 15 minút, kým sa tableta nerozpadne na veľmi malé čiastočky. Nápoj okamžite vypite. Potom pohár opäť naplňte vodou a vypite ju, aby sa zabezpečilo, že ste užili celý liek.

Ak nie ste schopný prehltáť a máte žalúdočnú hadičku, lekár môže navrhnúť, aby ste liek dostávali pomocou hadičky.

Ak užijete viac GIOTRIFU, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete mať zvýšený výskyt vedľajších účinkov a lekár môže vašu liečbu prerušiť a poskytnúť vám potrebnú starostlivosť.

Ak zabudnete užiť GIOTRIF

- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť o viac ako o 8 hodín, vynechanú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť do 8 hodín, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase. V užívaní tabliet potom pokračujte v pravidelných intervaloch ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (súčasne dve tablety namiesto jednej), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať GIOTRIF

Bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom neukončujte užívanie tohto lieku. Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň dovtedy, kým vám ho predpisuje lekár. Ak nebudete užívať tento liek podľa predpisu vášho lekára, váš nádor môže začať opäť rásť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj GIOTRIF môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky uvedené nižšie, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby lekár prerušil liečbu a znížil vašu dávku alebo ukončil liečbu:

- **Hnačka** (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
Hnačka trvajúca dlhšie ako 2 dni alebo závažnejšia hnačka môžu mať za následok stratu tekutín (časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb), nízku hladinu draslíka v krvi (časté) a zhoršenie funkcie obličiek (časté). Hnačku možno liečiť. Pri prvých prejavoch hnačky pite veľa tekutín. Okamžite kontaktujte svojho lekára a čo najrýchlejšie začnite vhodnú liečbu hnačky. Predtým, ako začnete užívať GIOTRIF, máte mať k dispozícii liek na liečbu hnačky.
- **Kožná vyrážka** (veľmi časté).
Skorá liečba vyrážky je dôležitá. Ak u vás objaví vyrážka, povedzte to svojmu lekárovi. Ak nie je liečba vyrážky účinná a vyrážka sa stáva závažnejšou (napríklad dôjde k olupovaniu kože alebo sa vám na koži tvoria pľuzgier), musíte okamžite informovať svojho lekára, pretože váš lekár môže rozhodnúť o ukončení vašej liečby GIOTRIFOM. Vyrážka sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Odporúča sa ochrana pred slnkom ochranným oblečením a krémom na opalovanie.
- **Zápal pľúc** (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) nazývaný „intersticiálne ochorenie pľúc“.
Ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, pravdepodobne s kašľom alebo horúčkou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **Podráždenie alebo zápal očí**
Môže sa vyskytnúť podráždenie alebo zápal očí (zápal spojoviek/suché oči sa vyskytujú často a zápal rohovky sa vyskytuje menej často). Ak máte náhle alebo zhoršujúce sa príznaky na očiach, ako sú bolesť či sčervenanie alebo suché oči, povedzte to lekárovi.

Ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára.

Hlásili sa aj nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vriedky a zápal v ústa,
- infekcia nechtov,
- znížená chuť do jedla,
- krvácanie z nosa,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- svrbenie,
- suchá pokožka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť, sčervenanie, opuch alebo olupovanie kože na vašich rukách a nohách,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza a alanínaminotransferáza) v krvných vyšetreniach,
- zápal výstelky močového mechúra s pocitom pálenia počas močenia a časté, náhle nutkanie na močenie (cystitída),
- abnormálne pociťovanie chuti (dysgeúzia),
- bolesť žalúdka, porucha trávenia, pálenie záhy,
- zápal pier,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- nádcha,
- svalové kŕče,
- horúčka,
- problémy s nechtami.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pankreasu (pankreatitída),
- výskyt pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva (gastrointestinálna perforácia).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tvorba závažných pľuzgierov alebo odlupovanie pokožky (naznačujúce Stevenson-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GIOTRIF

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, vrecku a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GIOTRIF obsahuje

- Liečivo je afatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg afatinibu (ako dimaleát).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), krosповidón typ A, magnéziumstearát (E470b), hypromelóza (E464), makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), polysorbát 80 (E433), indigokarmínový hlinitý lak (E132).

Ako vyzerá GIOTRIF a obsah balenia

GIOTRIF 30 mg filmom obalené tablety sú tmavomodré a okrúhleho tvaru. Majú vyrazený kód „T30“ na jednej strane a logo spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach s obsahom 1, 2 alebo 4 perforovaných jedno dávkových blistrov. Každý blister obsahuje 7 × 1 filmom obalenú tabletu a je zabalený v hliníkovom vrecku spolu s vreckom vysúšadla, ktoré sa nesmie prehltnúť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety afatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF
3. Ako užívať GIOTRIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GIOTRIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa

GIOTRIF je liek, ktorý obsahuje liečivo afatinib. Pôsobí tak, že blokuje činnosť skupiny bielkovín nazývaných ErbB rodina (vrátane EGFR [receptor pre epidermálny rastový faktor alebo ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tieto bielkoviny sú zapojené do rastu a šírenia nádorových buniek a môžu byť ovplyvnené zmenami (mutáciami) génov, ktoré ich produkujú. Blokovaním činnosti týchto bielkovín môže tento liek potláčať rast a šírenie nádorových buniek.

Tento liek sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov so špecifickým typom nádoru pľúc (nemalobunkového karcinómu pľúc):

- s identifikovanou zmenou (mutáciou) v géne pre EGFR. GIOTRIF vám môžu predpísať ako vašu prvú liečbu alebo ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.
- skvamózneho typu, ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF

Neužívajte GIOTRIF

- ak ste alergický na afatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste žena, máte nízku telesnú hmotnosť menej ako 50 kg alebo máte problémy s obličkami. Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, lekár vás môže dôkladnejšie sledovať, keďže sa vedľajšie účinky môžu prejaviť výraznejšie.
- ak máte zápal pľúc v anamnéze (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak máte problémy s pečeňou. Lekár môže urobiť niektoré pečeňové testy. Ak máte závažné ochorenie pečene, liečba týmto liekom sa neodporúča.
- ak máte problémy s očami v anamnéze, ako závažný syndróm suchého oka, zápal prednej priehľadnej vrstvy oka (rohovky) alebo vredy postihujúce vonkajšiu časť oka a/alebo používate

kontaktné šošovky.

- ak máte problémy so srdcom v anamnéze. Lekár vás môže dôkladnejšie sledovať.

Počas užívania tohto lieku okamžite informujte lekára:

- ak sa u vás vyvinie hnačka. Liečba prvých prejavov hnačky je dôležitá.
- ak sa u vás objaví kožná vyrážka. Skorá liečba kožnej vyrážky je dôležitá.
- ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, prípadne spolu s kašľom alebo horúčkou. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) a môžu byť život ohrozujúce.
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v žalúdku alebo črevách, horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie alebo tvrdé brucho alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva („gastrointestinálna perforácia“). Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné alebo črevné vredy alebo divertikulárne ochorenie, alebo ak sa súbežne liečíte protizápalovými liekmi (NSAID) (používanými na úľavu od bolesti a opuchu) alebo steroidmi (používanými proti zápalu alebo alergiám), keďže to môže zvýšiť riziko výskytu.
- ak sa u vás vyvinie akútne alebo zhoršujúce sa sčervenanie a bolesť očí, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo. Môžete potrebovať urgentnú liečbu.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci

GIOTRIF sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich. Nedávajte tento liek deťom ani dospievajúcim do veku 18 rokov.

Iné lieky a GIOTRIF

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj je bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvýšiť hladiny GIOTRIFU v krvi a z tohto dôvodu aj riziko vedľajších účinkov, ak sa užívajú pred GIOTRIFOM. Preto sa majú užívať s takým časovým odstupom od podania dávky GIOTRIFU, ako je to možné. To znamená, pokiaľ je to možné 6 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú dvakrát denne) alebo 12 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú jedenkrát denne) pred alebo po GIOTRIFE:

- ritonavir, ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol, erytromycín, nelfinavir, sakvinavir, používané na liečbu rôznych druhov infekcií,
- verapamil, chinidín, amiodarón, používané na liečbu ochorení srdca,
- cyklosporín A, takrolimus, lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém.

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť GIOTRIFU:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, používané na liečbu záchvatov,
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek na liečbu depresie,
- rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy.

Opýtajte sa svojho lekára, ak si nie ste istá/istý, kedy máte užívať tieto lieky.

GIOTRIF môže zvýšiť hladiny iných liekov v krvi, medzi ktoré patria aj tieto:

- sulfasalazín, používaný na liečbu zápalu/infekcie,
- rosuvastatín, používaný na znižovanie hladiny cholesterolu.

Pred užívaním týchto liekov spolu s GIOTRIFOM to povedzte lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas užívania tohto lieku sa vyvarujte otehotneniu. Ak môžete otehotnieť, musíte používať primerané metódy antikoncepcie počas liečby a minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky tohto lieku. Je to z dôvodu rizika, že môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa.

Ak počas užívania tohto lieku otehotniete, musíte okamžite informovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte v liečbe pokračovať alebo nie.

Ak plánujete po užití poslednej dávky tohto lieku otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, keďže vaše telo nemuselo tento liek úplne vylúčiť.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčite, pretože riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú príznaky súvisiace s liečbou, ktoré postihujú zrak (t.j. začervenanie a/alebo podráždenie očí, suché oči, slzenie, precitlivosť na svetlo) alebo schopnosť koncentrovať sa a reagovať, odporúča sa, aby ste nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokým vedľajšie účinky neodoznajú (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

GIOTRIF obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať GIOTRIF

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg každý deň.

Lekár vám môže vašu dávku upraviť (zvýšiť alebo znížiť) v závislosti od toho, ako dobre znášate tento liek.

Kedy GIOTRIF užívať

- Je dôležité, aby ste tento liek užívali bez jedla.
- Tento liek užívajte minimálne 1 hodinu pred jedlom alebo
- Ak ste už jedli, počkajte minimálne 3 hodiny predtým, ako užijete tento liek.
- Tento liek užívajte jedenkrát denne približne v rovnakom čase každý deň. Toto vám pomôže si jednoduchšie zapamätať, že máte užiť tento liek.
- Tabletú nelámate, nežujte ani nedrvtu.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom nesýtenej vody.

GIOTRIF sa má užívať ústami. Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety, rozpustite ju v pohári nesýtenej vody. Žiadne iné tekutiny sa nesmú použiť. Tabletú vložte do vody bez toho, aby ste ju drvili a občas premiešajte počas 15 minút, kým sa tableta nerozpadne na veľmi malé čiastočky. Nápoj okamžite vypite. Potom pohár opäť naplňte vodou a vypite ju, aby sa zabezpečilo, že ste užili celý liek.

Ak nie ste schopný prehltáť a máte žalúdočnú hadičku, lekár môže navrhnúť, aby ste liek dostávali pomocou hadičky.

Ak užijete viac GIOTRIFU, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete mať zvýšený výskyt vedľajších účinkov a lekár môže vašu liečbu prerušiť a poskytnúť vám potrebnú starostlivosť.

Ak zabudnete užiť GIOTRIF

- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť o viac ako o 8 hodín, vynechanú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť do 8 hodín, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase. V užívaní tabliet potom pokračujte v pravidelných intervaloch ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (súčasne dve tablety namiesto jednej), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať GIOTRIF

Bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom neukončujte užívanie tohto lieku. Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň dovtedy, kým vám ho predpisuje lekár. Ak nebudete užívať tento liek podľa predpisu vášho lekára, váš nádor môže začať opäť rásť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj GIOTRIF môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky uvedené nižšie, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby lekár prerušil liečbu a znížil vašu dávku alebo ukončil liečbu:

- **Hnačka** (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
Hnačka trvajúca dlhšie ako 2 dni alebo závažnejšia hnačka môžu mať za následok stratu tekutín (časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb), nízku hladinu draslíka v krvi (časté) a zhoršenie funkcie obličiek (časté). Hnačku možno liečiť. Pri prvých prejavoch hnačky pite veľa tekutín. Okamžite kontaktujte svojho lekára a čo najrýchlejšie začnite vhodnú liečbu hnačky. Predtým, ako začnete užívať GIOTRIF, máte mať k dispozícii liek na liečbu hnačky.
- **Kožná vyrážka** (veľmi časté).
Skorá liečba vyrážky je dôležitá. Ak u vás objaví vyrážka, povedzte to svojmu lekárovi. Ak nie je liečba vyrážky účinná a vyrážka sa stáva závažnejšou (napríklad dôjde k olupovaniu kože alebo sa vám na koži tvoria pľuzgiere), musíte okamžite informovať svojho lekára, pretože váš lekár môže rozhodnúť o ukončení vašej liečby GIOTRIFOM. Vyrážka sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Odporúča sa ochrana pred slnkom ochranným oblečením a krémom na opalovanie.
- **Zápal pľúc** (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) nazývaný „intersticiálne ochorenie pľúc“.
Ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, pravdepodobne s kašľom alebo horúčkou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **Podráždenie alebo zápal očí**
Môže sa vyskytnúť podráždenie alebo zápal očí (zápal spojoviek/suché oči sa vyskytujú často a zápal rohovky sa vyskytuje menej často). Ak máte náhle alebo zhoršujúce sa príznaky na očiach, ako sú bolesť či sčervenanie alebo suché oči, povedzte to lekárovi.

Ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára.

Hlásili sa aj nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vriedky a zápal v ústa,
- infekcia nechtov,
- znížená chuť do jedla,
- krvácanie z nosa,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- svrbenie,
- suchá pokožka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť, sčervenanie, opuch alebo olupovanie kože na vašich rukách a nohách,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza a alanínaminotransferáza) v krvných vyšetreniach,
- zápal výstelky močového mechúra s pocitom pálenia počas močenia a časté, náhle nutkanie na močenie (cystitída),
- abnormálne pociťovanie chuti (dysgeúzia),
- bolesť žalúdka, porucha trávenia, pálenie záhy,
- zápal pier,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- nádcha,
- svalové kŕče,
- horúčka,
- problémy s nechtami.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pankreasu (pankreatitída),
- výskyt pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva (gastrointestinálna perforácia).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tvorba závažných pľuzgierov alebo odlupovanie pokožky (naznačujúce Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GIOTRIF

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, vrecku a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GIOTRIF obsahuje

- Liečivo je afatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg afatinibu (ako dimaleát).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), krosповidón typ A, magnéziumstearát (E470b), hypromelóza (E464), makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), polysorbát 80 (E433), indigokarmínový hlinitý lak (E132).

Ako vyzerá GIOTRIF a obsah balenia

GIOTRIF 40 mg filmom obalené tablety sú svetlomodré a okrúhleho tvaru. Majú vyrazený kód „T40“ na jednej strane a logo spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach s obsahom 1, 2 alebo 4 perforovaných jedno dávkových blistrov. Každý blister obsahuje 7 × 1 filmom obalenú tabletu a je zabalený v hliníkovom vrecku spolu s vreckom vysúšadla, ktoré sa nesmie prehltnúť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety afatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF
3. Ako užívať GIOTRIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GIOTRIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GIOTRIF a na čo sa používa

GIOTRIF je liek, ktorý obsahuje liečivo afatinib. Pôsobí tak, že blokuje činnosť skupiny bielkovín nazývaných ErbB rodina (vrátane EGFR [receptor pre epidermálny rastový faktor alebo ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 a ErbB4). Tieto bielkoviny sú zapojené do rastu a šírenia nádorových buniek a môžu byť ovplyvnené zmenami (mutáciami) génov, ktoré ich produkujú. Blokovaním činnosti týchto bielkovín môže tento liek potláčať rast a šírenie nádorových buniek.

Tento liek sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov so špecifickým typom nádoru pľúc (nemalobunkového karcinómu pľúc):

- s identifikovanou zmenou (mutáciou) v géne pre EGFR. GIOTRIF vám môžu predpísať ako vašu prvú liečbu alebo ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.
- skvamózneho typu, ak bola nedostatočná predchádzajúca liečba chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete GIOTRIF

Neužívajte GIOTRIF

- ak ste alergický na afatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste žena, máte nízku telesnú hmotnosť menej ako 50 kg alebo máte problémy s obličkami. Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, lekár vás môže dôkladnejšie sledovať, keďže sa vedľajšie účinky môžu prejaviť výraznejšie.
- ak máte zápal pľúc v anamnéze (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak máte problémy s pečeňou. Lekár môže urobiť niektoré pečeňové testy. Ak máte závažné ochorenie pečene, liečba týmto liekom sa neodporúča.
- ak máte problémy s očami v anamnéze, ako závažný syndróm suchého oka, zápal prednej priehľadnej vrstvy oka (rohovky) alebo vredy postihujúce vonkajšiu časť oka a/alebo používate

kontaktné šošovky.

- ak máte problémy so srdcom v anamnéze. Lekár vás môže dôkladnejšie sledovať.

Počas užívania tohto lieku okamžite informujte lekára:

- ak sa u vás vyvinie hnačka. Liečba prvých prejavov hnačky je dôležitá.
- ak sa u vás objaví kožná vyrážka. Skorá liečba kožnej vyrážky je dôležitá.
- ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, prípadne spolu s kašľom alebo horúčkou. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) a môžu byť život ohrozujúce.
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v žalúdku alebo črevách, horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie alebo tvrdé brucho alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva („gastrointestinálna perforácia“). Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné alebo črevné vredy alebo divertikulárne ochorenie, alebo ak sa súbežne liečite protizápalovými liekmi (NSAID) (používanými na úľavu od bolesti a opuchu) alebo steroidmi (používanými proti zápalu alebo alergiám), keďže to môže zvýšiť riziko výskytu.
- ak sa u vás vyvinie akútne alebo zhoršujúce sa sčervenanie a bolesť očí, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo. Môžete potrebovať urgentnú liečbu.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci

GIOTRIF sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich. Nedávajte tento liek deťom ani dospievajúcim do veku 18 rokov.

Iné lieky a GIOTRIF

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj je bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvýšiť hladiny GIOTRIFU v krvi a z tohto dôvodu aj riziko vedľajších účinkov, ak sa užívajú pred GIOTRIFOM. Preto sa majú užívať s takým časovým odstupom od podania dávky GIOTRIFU, ako je to možné. To znamená, pokiaľ je to možné 6 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú dvakrát denne) alebo 12 hodín (pre lieky, ktoré sa užívajú jedenkrát denne) pred alebo po GIOTRIFE:

- ritonavir, ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol, erytromycín, nelfinavir, sakvinavir, používané na liečbu rôznych druhov infekcií,
- verapamil, chinidín, amiodarón, používané na liečbu ochorení srdca,
- cyklosporín A, takrolimus, lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém.

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť GIOTRIFU:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, používané na liečbu záchvatov,
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek na liečbu depresie,
- rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy.

Opýtajte sa svojho lekára, ak si nie ste istá/istý, kedy máte užívať tieto lieky.

GIOTRIF môže zvýšiť hladiny iných liekov v krvi, medzi ktoré patria aj tieto:

- sulfasalazín, používaný na liečbu zápalu/infekcie,
- rosuvastatín, používaný na znižovanie hladiny cholesterolu.

Pred užívaním týchto liekov spolu s GIOTRIFOM to povedzte lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas užívania tohto lieku sa vyvarujte otehotneniu. Ak môžete otehotnieť, musíte používať primerané metódy antikoncepcie počas liečby a minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky tohto lieku. Je to z dôvodu rizika, že môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa.

Ak počas užívania tohto lieku otehotniete, musíte okamžite informovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte v liečbe pokračovať alebo nie.

Ak plánujete po užití poslednej dávky tohto lieku otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, keďže vaše telo nemuselo tento liek úplne vylúčiť.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčite, pretože riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú príznaky súvisiace s liečbou, ktoré postihujú zrak (t.j. začervenanie a/alebo podráždenie očí, suché oči, slzenie, precitlivosť na svetlo) alebo schopnosť koncentrovať sa a reagovať, odporúča sa, aby ste nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokým vedľajšie účinky neodoznejú (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

GIOTRIF obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať GIOTRIF

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg každý deň.

Lekár vám môže vašu dávku upraviť (zvýšiť alebo znížiť) v závislosti od toho, ako dobre znášate tento liek.

Kedy GIOTRIF užívať

- Je dôležité, aby ste tento liek užívali bez jedla.
- Tento liek užívajte minimálne 1 hodinu pred jedlom alebo
- Ak ste už jedli, počkajte minimálne 3 hodiny predtým, ako užijete tento liek.
- Tento liek užívajte jedenkrát denne približne v rovnakom čase každý deň. Toto vám pomôže si jednoduchšie zapamätať, že máte užiť tento liek.
- Tabletu nelámate, nežujte ani nedrvte.
- Tabletu prehltajte celú a zapite ju pohárom nesýtenej vody.

GIOTRIF sa má užívať ústami. Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety, rozpustite ju v pohári nesýtenej vody. Žiadne iné tekutiny sa nesmú použiť. Tabletu vložte do vody bez toho, aby ste ju drvili a občas premiešajte počas 15 minút, kým sa tableta nerozpadne na veľmi malé čiastočky. Nápoj okamžite vypite. Potom pohár opäť naplňte vodou a vypite ju, aby sa zabezpečilo, že ste užili celý liek.

Ak nie ste schopný prehltáť a máte žalúdočnú hadičku, lekár môže navrhnúť, aby ste liek dostávali pomocou hadičky.

Ak užijete viac GIOTRIFU, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete mať zvýšený výskyt vedľajších účinkov a lekár môže vašu liečbu prerušiť a poskytnúť vám potrebnú starostlivosť.

Ak zabudnete užiť GIOTRIF

- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť o viac ako o 8 hodín, vynechanú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak svoju ďalšiu naplánovanú dávku máte užiť do 8 hodín, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase. V užívaní tabliet potom pokračujte v pravidelných intervaloch ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (súčasne dve tablety namiesto jednej), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať GIOTRIF

Bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom neukončujte užívanie tohto lieku. Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň dovtedy, kým vám ho predpisuje lekár. Ak nebudete užívať tento liek podľa predpisu vášho lekára, váš nádor môže začať opäť rásť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj GIOTRIF môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky uvedené nižšie, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby lekár prerušil liečbu a znížil vašu dávku alebo ukončil liečbu:

- **Hnačka** (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
Hnačka trvajúca dlhšie ako 2 dni alebo závažnejšia hnačka môžu mať za následok stratu tekutín (časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb), nízku hladinu draslíka v krvi (časté) a zhoršenie funkcie obličiek (časté). Hnačku možno liečiť. Pri prvých prejavoch hnačky pite veľa tekutín. Okamžite kontaktujte svojho lekára a čo najrýchlejšie začnite vhodnú liečbu hnačky. Predtým, ako začnete užívať GIOTRIF, máte mať k dispozícii liek na liečbu hnačky.
- **Kožná vyrážka** (veľmi časté).
Skorá liečba vyrážky je dôležitá. Ak u vás objaví vyrážka, povedzte to svojmu lekárovi. Ak nie je liečba vyrážky účinná a vyrážka sa stáva závažnejšou (napríklad dôjde k olupovaniu kože alebo sa vám na koži tvoria pľuzgierky), musíte okamžite informovať svojho lekára, pretože váš lekár môže rozhodnúť o ukončení vašej liečby GIOTRIFOM. Vyrážka sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Odporúča sa ochrana pred slnkom ochranným oblečením a krémom na opalovanie.
- **Zápal pľúc** (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) nazývaný „intersticiálne ochorenie pľúc“.
Ak sa u vás vyvinie nanovo alebo sa náhle zhorší dýchavičnosť, pravdepodobne s kašľom alebo horúčkou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **Podráždenie alebo zápal očí**
Môže sa vyskytnúť podráždenie alebo zápal očí (zápal spojoviek/suché oči sa vyskytujú často a zápal rohovky sa vyskytuje menej často). Ak máte náhle alebo zhoršujúce sa príznaky na očiach, ako sú bolesť či sčervenanie alebo suché oči, povedzte to lekárovi.

Ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, čo najrýchlejšie kontaktujte svojho lekára.

Hlásili sa aj nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vriedky a zápal v ústa,
- infekcia nechtov,
- znížená chuť do jedla,
- krvácanie z nosa,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- svrbenie,
- suchá pokožka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť, sčervenanie, opuch alebo olupovanie kože na vašich rukách a nohách,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza a alanínaminotransferáza) v krvných vyšetreniach,
- zápal výstelky močového mechúra s pocitom pálenia počas močenia a časté, náhle nutkanie na močenie (cystitída),
- abnormálne pociťovanie chuti (dysgeúzia),
- bolesť žalúdka, porucha trávenia, pálenie záhy,
- zápal pier,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- nádcha,
- svalové kŕče,
- horúčka,
- problémy s nechtami.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pankreasu (pankreatitída),
- výskyt pretrhnutia steny žalúdka alebo čreva (gastrointestinálna perforácia).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- tvorba závažných pľuzgierov alebo odlupovanie pokožky (naznačujúce Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GIOTRIF

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, vrecku a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GIOTRIF obsahuje

- Liečivo je afatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg afatinibu (ako dimaleát).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), krosповidón typ A, magnéziumstearát (E470b), hypromelóza (E464), makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), polysorbát 80 (E433), indigokarmínový hlinitý lak (E132).

Ako vyzerá GIOTRIF a obsah balenia

GIOTRIF 50 mg filmom obalené tablety sú tmavomodré a oválneho tvaru. Majú vyrazený kód „T50“ na jednej strane a logo spoločnosti Boehringer Ingelheim na opačnej strane.

GIOTRIF filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach s obsahom 1, 2 alebo 4 perforovaných jedno dávkových blistrov. Každý blister obsahuje 7 × 1 filmom obalenú tabletu a je zabalený v hliníkovom vrecku spolu s vreckom vysúšadla, ktoré sa nesmie prehltnúť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.