

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete
GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete
GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete
GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 118 mg laktoze (v obliki monohidrata).

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 176 mg laktoze (v obliki monohidrata).

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 235 mg laktoze (v obliki monohidrata).

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 294 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete

Bela do rumenkasta, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "T20" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete

Temno modra, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "T30" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete

Svetlo modra, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "T40" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete

Temno modra, podolgovata, obojestransko izbočena tableta z vtisnjeno oznako "T50" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo GIOTRIF kot monoterapija je indicirano za zdravljenje

- odraslih bolnikov, ki se še niso zdravili z zaviralcem receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) TK z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – *non-small cell lung cancer*) z aktivacijsko(imi) mutacijo(ami) EGFR;
- odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC s ploščatocelično histologijo, ki napreduje med ali po opravljeni kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GIOTRIF mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom GIOTRIF je treba določiti stanje mutacije EGFR (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila je 40 mg enkrat na dan.

Zdravila bolniki ne smejo jemati s hrano. Jedo naj vsaj 3 ure pred jemanjem zdravila ali najmanj 1 uro po njem (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zdravljenje z zdravilom GIOTRIF naj traja, dokler bolezen ne začne napredovati ali do tedaj, ko bolnik zdravila več ne prenaša (glejte preglednico 1).

Povečevanje odmerka

Pri bolnikih, ki so v prvem ciklusu zdravljenja (21 dni pri bolnikih z NSCLC s pozitivno mutacijo EGFR in 28 dni pri bolnikih s ploščatoceličnim NSCLC) prenašali začetni odmerek po 40 mg na dan (niso imeli driske, kožnega izpuščaja, stomatitisa ali drugih neželenih učinkov stopnje > 1 po enotnih terminoloških merilih za neželene dogodke CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), lahko razmislimo o povečanju odmerka, in sicer do največ 50 mg na dan. Bolnikom, katerim smo odmerek kdaj prej zmanjšali, ga ne smemo povečati. Največji dnevni odmerek je 50 mg.

Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Simptomatične neželene učinke (npr. huda ali persistentna driska ali kožne reakcije) je možno uspešno obvladati s prekinitvijo zdravljenja in zmanjšanjem odmerka ali ukinitvijo zdravila GIOTRIF, kot je prikazano v preglednici 1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinki po CTCAE ^a	Priporočeno odmerjanje	
stopnja 1 ali stopnja 2	ni prekinitve ^b	ni prilagoditve odmerka
stopnja 2 (traja dalj časa ^c ali ga bolnik ne prenaša) ali stopnja ≥ 3	prekiniti, dokler se ne zmanjša na stopnjo 0/1 ^b	ponovno uvesti ob zmanjševanju odmerka po 10 mg naenkrat ^d

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events po NCI (National Cancer Institute)

^b Če se pojavi driska, naj bolnik nemudoma vzame zdravilo proti driski (npr. loperamid) in ga pri persistentni driski jemlje, dokler je blato mehko.

^c > 48 ur driske in/ali > 7 dni izpuščaja

^d Če bolnik ne prenaša odmerka po 20 mg na dan, je treba presoditi o ukinitvi zdravila GIOTRIF.

Če se razvijejo akutni respiratorni simptomi ali se slabšajo, je treba pomisliti na intersticijsko pljučno bolezen (IPB) in zdravljenje prekiniti do ocene stanja. Če je diagnoza IPB potrjena, je treba zdravilo GIOTRIF ukiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko se spomni. Če pa bi moral naslednji redni odmerek vzeti v naslednjih 8 urah, mora pozabljeni odmerek izpustiti.

Uporaba zaviralcev P-glikoproteina (P-gp)

Če je potrebno zdravljenje z zaviralci P-gp, jih je treba dajati z zamikom, in sicer je treba odmerek zaviralca P-gp vzeti s čim večjim časovnim razmikom do odmerka zdravila GIOTRIF. To pomeni, najbolje z razmikom 6 ur (pri zaviralcih P-gp, ki se jih jemlje dvakrat na dan) ali 12 ur (pri zaviralcih P-gp, ki se jih jemlje enkrat na dan) od zdravila GIOTRIF (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 5.2) se je izkazalo, da je bila izpostavljenost afatinibu povečana. Bolnikom z blago (ocenjena hitrosti glomerularne filtracije (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ali hudo (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Spremljajte bolnike s hudo ledvično okvaro (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) in v primeru neprenašanja prilagodite odmerek zdravila GIOTRIF.

Zdravila GIOTRIF ne priporočamo bolnikom z eGFR < 15 ml/min/1,73 m² in tistim, ki so na dializi.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago (ocena A po Child Pughu) ali zmerno (ocena B po Child Pughu) jetrno okvaro izpostavljenost afatinibu ni pomembno spremenjena (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena C po Child Pughu) niso preskušali. Za to populacijo zdravila ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo GIOTRIF ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo NSCLC.

Klinično preskušanje, ki so ga izvedli pri pediatričnih bolnikih z drugimi boleznimi, ni podprlo zdravljenja otrok ali mladostnikov z zdravilom GIOTRIF (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

Zato zdravljenja otrok ali mladostnikov s tem zdravilom ne priporočajo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Če celih tablet ni možno pogoltniti, lahko tablete razpustimo v približno 100 ml negazirane pitne vode. Drugih tekočin se ne sme uporabljati. Tableto je treba spustiti v vodo nezdobljeno, jo pustiti raztapljati 15 minut in jo občasno premešati, dokler ne razpade v zelo majhne delce. Disperzijo naj bolnik takoj popije. Nato naj kozarec spere s približno 100 ml vode in tudi to popije. Disperzijo je možno dajati tudi po želodčni sondi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na afatinib ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ocena mutacijskega statusa EGFR

Pri ocenjevanju bolnikovega mutacijskega statusa EGFR je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim ocenam.

Driska

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom GIOTRIF so poročali o driski, tudi o hudi obliki (glejte poglavje 4.8). Driska lahko povzroči dehidracijo z ledvično okvaro ali brez nje in je v redkih primerih pripeljala do smrtnega izida. Driska se je običajno pojavila v prvih dveh tednih zdravljenja. Driska 3. stopnje se je najpogosteje pojavila v prvih 6 tednih.

Proaktivno zdravljenje driske, ki zajema ustrezno hidracijo v kombinaciji z antidiaroiiki, je zlasti prvih 6 tednov zdravljenja pomembno in ga je treba uvesti ob njenih prvih znakih. Dajanje antidiaroiikov (npr. loperamida) je nujno, njihov odmerek pa je treba po potrebi povečevati do največjega priporočenega odobrenega odmerka. Bolnikom morajo biti hitro in enostavno dostopni, tako da jih lahko začnejo jemati ob prvih znakih driske in nadaljujejo, dokler se izločanje mehkega blata ne zaustavi za 12 ur. Pri bolnikih s hudo drisko je včasih treba zdravljenje prekiniti in zmanjšati odmerek zdravila GIOTRIF ali ga ukiniti (glejte poglavje 4.2). Dehidrirani bolniki včasih potrebujejo intravensko vnašanje elektrolitov in tekočin.

S kožo povezani neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili s tem zdravilom, so poročali o pojavu izpuščaja ali aken (glejte poglavje 4.8). Izpuščaj ima večinoma obliko blagega ali zmerno hudega eritematoznega in akneiformnega izpuščaja, ki se lahko pojavi ali poslabša na predelih, ki so izpostavljeni soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, so priporočljiva zaščitna oblačila in uporaba zaščitnih sredstev pred soncem. Zgodnja obravnava (uporaba emolientov, antibiotikov) dermatoloških reakcij lahko olajša neprekinjeno zdravljenje z zdravilom GIOTRIF. Pri bolnikih s hudimi kožnimi reakcijami je treba včasih zdravljenje začasno prekiniti, zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2), uvesti dodatne terapevtske ukrepe in bolnike napotiti k specialistu, ki je strokovnjak za obravnavo tovrstnih dermatoloških reakcij.

Poročali so o buloznih, mehurjastih in ekfoliativnih kožnih obolenjih, tudi o redkih primerih, ki so kazali na Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo. Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolniku razvijejo huda bulozna, mehurjasta ali ekfoliativna stanja (glejte poglavje 4.8).

Ženski spol, manjša telesna masa in obstoječa ledvična okvara

Pri ženskah, bolnikih z manjšo telesno maso in bolnikih z obstoječo ledvično okvaro so ugotovili večjo izpostavljenost afatinibu (glejte poglavje 5.2). Njene posledice so lahko večja nevarnost pojava neželenih dogodkov, na primer driske, izpuščaja ali aken in stomatitisa. Pri bolnikih s temi dejavniki tveganja so priporočeni pogostejši kontrolni pregledi.

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo GIOTRIF za zdravljenje NSCLC so poročali o IPB ali njej podobnih neželenih učinkih (kot so pljučna infiltracija, pnevmonitis, akutni sindrom dihalne stiske, alergijski alveolitis), tudi takšnih s smrtnimi izidi. O pojavu neželenih dogodkov, podobnih IPB, so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom GIOTRIF v vseh kliničnih raziskavah (vključno z 0,5 % bolnikov stopnje ≥ 3 po CTCAE). Raziskave niso zajele bolnikov z IPB v anamnezi.

Da bi izključili IPB, je treba stanje vseh bolnikov z akutnim nastankom ali nepojasnenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneje, kašlja, vročine) natančno oceniti. Zdravljenje s tem zdravilom je treba začasno prekiniti in počakati na izide preiskav nastalih simptomov. Pri diagnozi IPB je treba zdravljenje z zdravilom GIOTRIF trajno ukiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje IPB (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Pri zdravljenju s tem zdravilom so poročali o jetrni odpovedi, tudi usodni, pri manj kot 1 % bolnikov. Dejavniki, ki povečajo nevarnost njenega pojava, so bili pri teh bolnikih obstoječa jetrna bolezen ali sočasne bolezni, ki so povezane z napredovanjem malignosti. Za bolnike z obstoječo jetrno boleznijo priporočajo redne preiskave jetrnega delovanja. V ključnih raziskavah so med bolniki z normalnimi

izhodiščnimi izvidi jetrnih preiskav, ki so se zdravili z odmerki po 40 mg na dan, opazili povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) stopnje 3 pri 2,4 % (LUX-Lung 3) in 1,6 % bolnikov (LUX-Lung 8). Med bolniki z nenormalnimi izhodiščnimi izvidi jetrnih preiskav v raziskavi LUX-Lung 3 so bile te vrednosti ALT/AST stopnje 3 približno 3,5-krat večje. Pri bolnikih z nenormalnimi izhodiščnimi izvidi jetrnih preiskav v raziskavi LUX-Lung 8 ni bilo povišanj vrednosti ALT/AST stopnje 3 (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki se jim poslabša jetrno delovanje, je včasih treba prekiniti zdravljenje s tem zdravilom (glejte poglavje 4.2). Če se med zdravljenjem z zdravilom GIOTRIF razvije huda jetrna okvara, ga je treba ukiniti.

Perforacije prebavil

O perforaciji prebavil, tudi o smrtnih primerih, so med zdravljenjem z zdravilom GIOTRIF poročali pri 0,2 % bolnikov v vseh randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih. V večini primerov je bila perforacija prebavil povezana z drugimi znanimi dejavniki tveganja, vključno s sočasno uporabljenimi zdravili, kot so kortikosteroidi, nesteroidna protivnetna zdravila ali antiangiogene učinkovine, in z obstoječo anamnezo ulceracije prebavil, obstoječo divertikulozo, starostjo ali metastazami črevesja na mestih perforacije. Pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem zdravila GIOTRIF razvije perforacija prebavil, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Keratitis

Pri simptomih, kot so akutno vnetje očesa ali njegovo poslabšanje, solzenje, občutljivost za svetlobo, meglen vid, očesna bolečina in/ali rdeče oko, je potrebna takojšnja napotitev k specialistu oftalmologu. Če je potrjena diagnoza ulceroznega keratitisa, je treba zdravljenje prekiniti ali zdravilo ukiniti. Pri diagnozi keratitisa je treba skrbno pretehtati koristi in tveganje zdravljenja. To zdravilo je treba pri bolnikih, ki imajo v anamnezi keratitis, ulcerozni keratitis ali hudo obliko suhega očesa, uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za pojav keratitisa in razjed je tudi uporaba kontaktnih leč (glejte poglavje 4.8).

Delovanje levega prekata

Z zaviralci HER2 povezujejo motnje delovanja levega prekata. Dosegljivi podatki iz kliničnih raziskav ne kažejo na neželene učinke zdravila na kontraktibilnost srca. Toda tega zdravila niso preskušali pri bolnikih z nenormalno iztisno frakcijo levega prekata (LVEF) ali pomembnejšo anamnezo srčnih bolezni. Pri bolnikih s tveganjem za srčna obolenja in bolnikih z boleznimi, ki lahko vplivajo na LVEF, je treba presoditi o spremljanju delovanja srca, ki naj zajema oceno izhodiščne LVEF in njeno oceno med zdravljenjem. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem razvijejo znaki ali simptomi motnje srčnega delovanja, je treba presoditi o spremljanju srčnega delovanja, ki naj zajema oceno LVEF.

Če je bolnikova iztisna frakcija pod najnižjo mejo normalne vrednosti, ki je določena v zdravstveni ustanovi, je treba presoditi o posvetu s specialistom kardiologom in prekinitvi ali ukinitvi terapije.

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom (P-gp)

Pri sočasnem zdravljenju z močnimi induktorji P-gp se lahko zmanjša izpostavljenost afatinibu (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s transportnimi sistemi za zdravila

Učinki zaviralcev P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) na afatinib

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je afatinib substrat za P-gp in BCRP. Ko so močni zaviralec P-gp in BCRP ritonavir (200 mg dvakrat na dan 3 dni) vnesli 1 uro pred enkratnim 20-mg odmerkom zdravila

GIOTRIF, se je izpostavljenost afatinibu povečala za 48 % (površina pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$)) oz. 39 % (najvišja plazemska koncentracija (C_{max})). Za razliko pa je bila relativna biološka uporabnost afatiniba 119 % ($AUC_{0-\infty}$) oz. 104 % (C_{max}) ali 111 % ($AUC_{0-\infty}$) oz. 105 % (C_{max}), če so ritonavir dajali sočasno ali 6 ur po dajanju 40 mg zdravila GIOTRIF. Zatorej je priporočljivo močne zaviralce P-gp (tudi, toda ne samo, ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, verapamil, kinidin, takrolimus, nelfinavir, sakvinavir in amiodaron) dajati z zamikom, najbolje z razmikom 6 ali 12 ur od jemanja zdravila GIOTRIF (glejte poglavje 4.2).

Učinki P-gp induktorjev na afatinib

Predzdravljenje z rifampicinom (600 mg enkrat na dan 7 dni), močnim induktorjem P-gp, je za 34 % ($AUC_{0-\infty}$) oz. 22 % (C_{max}) zmanjšalo plazemsko izpostavljenost afatinibu po dajanju enkratnega 40-mg odmerka zdravila GIOTRIF. Močni induktorji P-gp (tudi, a ne samo, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) lahko zmanjšajo izpostavljenost afatinibu (glejte poglavje 4.4).

Učinki afatiniba na substrate P-gp

Podatki iz raziskav *in vitro* kažejo, da je afatinib zmeren zaviralec P-gp. Na podlagi kliničnih podatkov pa menijo, da ni verjetno, da bi zdravljenje z zdravilom GIOTRIF vplivalo na koncentracijo drugih substratov P-gp v plazmi.

Medsebojno delovanje z BCRP

Raziskave *in vitro* kažejo, da je afatinib substrat in zaviralec prenašalca BCRP. Afatinib lahko poveča biološko uporabnost peroralnih substratov BCRP (tudi, a ne samo, rosuvastatina in sulfasalazina).

Učinek hrane na afatinib

Pri sočasnem vnosu obroka z visoko vsebnostjo maščobe in zdravila GIOTRIF se je pomembno zmanjšala izpostavljenost afatinibu, in sicer za približno 50 %, če upoštevamo C_{max} , in 39 %, če upoštevamo $AUC_{0-\infty}$. Tega zdravila bolnik ne sme jemati s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Iz previdnosti je treba ženskam v rodni dobi svetovati, naj se med zdravljenjem z zdravilom GIOTRIF izogibajo zanositvi. Med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Nosečnost

Po mehanistični plati imajo lahko vsa zdravila, ki delujejo na EGFR, škodljive učinke na plod. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zdravljenja z afatinibom na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti do ravni odmerkov (in vključno z njimi), ki so bili smrtni za mater. Neželene spremembe so ugotovili le pri toksični ravni odmerkov. Toda sistemska izpostavljenost je bila pri živalih podobna ali manjša kot pri bolnikih (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Tveganje za ljudi zato ni znano. Če ga jemlje nosečnica ali če bolnica med ali po zdravljenju s tem zdravilom zanosi, jo je potrebno seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje afatiniba v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato je možno, da se afatinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Materam, ki jemljejo to zdravilo, je treba dojenje odsvetovati.

Plodnost

Študij o plodnosti pri človeku z afatinibom niso izvajali. Razpoložljivi neklinični toksikološki podatki so pokazali učinke na reproduktivne organe pri večjih odmerkih. Škodljivega učinka zdravljenja s tem zdravilom na plodnost pri človeku zato ne moremo izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GIOTRIF ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem poročali o neželenih učinkih na oči (konjunktivitis, suho oko, keratitis) (glejte poglavje 4.8), ki lahko zmanjšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so bili na splošno povezani z zaviralnim delovanjem afatiniba na EGFR. Povzetek vseh neželenih učinkov je prikazan v preglednici 2. Najpogostejši neželeni učinki so bili driska in s kožo povezani neželeni učinki (glejte poglavje 4.4) ter stomatitis in paronihija (glejte tudi preglednice 3, 4 in 5). Na splošno se je po znižanju odmerka (glejte poglavje 4.2) pogostost pogostih neželenih učinkov zmanjšala.

Pri bolnikih, ki so enkrat na dan jemali po 40 mg zdravila GIOTRIF, so odmerek zaradi neželenih učinkov zdravila zmanjšali pri 57 % bolnikov v raziskavi LUX-Lung 3 in 25 % v raziskavi LUX-Lung 8. Zaradi neželenih učinkov zdravila v obliki driske in izpuščaja oziroma aken je zdravljenje prekinilo 1,3 % oziroma 0 % bolnikov v raziskavi LUX-Lung 3 oziroma 3,8 % in 2,0 % v raziskavi LUX-Lung 8.

Neželene učinke, podobne kot pri bolezni IPB, so opazili pri 0,7 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z afatinibom. Poročali so o buloznih, mehurjastih in eksfoliativnih kožnih spremembah, tudi o redkih primerih z znaki Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize, pri katerih pa so bile možne tudi drugačne etiologije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so podatki o pogostnosti neželenih učinkov na zdravilo iz vseh raziskav o NSCLC in iz izkušenj v obdobju trženja, v katerih so bolniki jemali odmerke zdravila GIOTRIF po 40 mg ali 50 mg v monoterapiji. Neželeni učinki zdravila so po pogostnosti razdeljeni v naslednje skupine: zelo pogoste ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$). Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov zdravila po pogostnostnih skupinah

Organski sistem	Zelo pogoste	Pogoste	Občasne	Redke
Infekcijske in parazitske bolezni	paronihija ¹	cistitis		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan tek	dehidracija hipokaliemija		
Bolezni živčevja		disgevizija		
Očesne bolezni		konjunktivitis suho oko	keratitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	rinoreja	intersticijska pljučna bolezen	
Bolezni prebavil	driska stomatitis ² navzea bruhanje	dispepsija heilitis	pankreatitis perforacija prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečanje alanin-aminotransferaze povečanje aspartat-aminotransferaze		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ³ akneiformni dermatitis ⁴ pruritus ⁵ suha koža ⁶	sindrom roke in noge bolezni nohtov ⁸		Stevens-Johnsonov sindrom ⁷ toksična epidermalna nekroliza ⁷
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči		
Bolezni sečil		ledvična okvara/ ledvična odpoved		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase		

¹ zajema paronihijo, okužbo nohtov, okužbo nohtnega ležišča

² zajema stomatitis, aftozni stomatitis, vnetje sluznice, ulceracijo v ustni votlini, erozijo ustne sluznice, erozijo sluznice, ulceracije sluznice

³ zajema skupino priporočenih izrazov za izpuščaj

⁴ zajema akne, pustularne akne, akneiformni dermatitis

⁵ zajema pruritus, generalizirani pruritus

⁶ zajema suho kožo, razpokano kožo

⁷ na osnovi izkušenj v obdobju trženja

⁸ zajema bolezni nohtov, oniholizo, nohtno toksičnost, onihoklazo, vraščanje nohtov, jamice na nohtih, onihomadezo, obarvanost nohtov, distrofijo nohtov, brazde na nohtih in onihogripoz

Opis izbranih neželenih dogodkov

Zelo pogosti neželeni učinki zdravila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom GIOTRIF, in so se v raziskavah LUX-Lung 3 in LUX-Lung 7 pojavili pri najmanj 10 % bolnikov, so navedeni po stopnjah v skladu z merili NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) v preglednicah 3 in 4.

Preglednica 3: Zelo pogosti neželeni učinki v raziskavi LUX-Lung 3

Stopnja po NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 229			Pemetreksed/ cisplatin N = 111		
	vse stopnje	3	4	vse stopnje	3	4
Priporočeni izraz v MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>						
paronihija ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
zmanjšan tek	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>						
epistaksa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
diareja	95,2	14,4	0	15,3	0	0
stomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
heilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
izpuščaj ³	70,3	14	0	6,3	0	0
akneiformni dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
suha koža ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Preiskave</i>						
zmanjšanje telesne mase	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ zajema paronihijo, okužbo nohtov, okužbo nohtnega ležišča

² zajema stomatitis, aftozni stomatitis, vnetje sluznice, ulceracijo v ustni votlini, erozijo ustne sluznice, erozijo sluznice, ulceracije sluznice

³ zajema skupino priporočenih izrazov za izpuščaj

⁴ zajema akne, pustularne akne, akneiformni dermatitis

⁵ zajema suho kožo, razpokano kožo

⁶ zajema pruritus, generalizirani pruritus

Preglednica 4: Zelo pogosti neželeni učinki zdravila v raziskavi LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 160			Gefitinib N = 159		
	vse stopnje	3	4	vse stopnje	3	4
Priporočeni izraz v MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>						
paronihija ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
cistitis ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
zmanjšani tek	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
hipokaliemija ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>						
rinoreja ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
epistaksa	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
diareja	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
stomatitis ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
navzea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
bruhanje	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
dispepsija	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>						
povečanje alanin-aminotransferaze	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
izpuščaj ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
suha koža	32,5	0	0	39,6	0	0
pruritus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
akneiformni dermatitis ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>						
pireksija	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Preiskave</i>						
zmanjšanje telesne mase	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ zajema paronihijo, okužbo nohtov, okužbo nohtnega ležišča

² zajema cistitis, okužbo sečil

³ zajema hipokaliemijo, zmanjšano raven kalija v krvi

⁴ zajema rinorejo, vnetje nosne sluznice

⁵ zajema stomatitis, aftozni stomatitis, vnetje sluznice, ulceracijo v ustni votlini, erozijo sluznice

⁶ zajema skupino priporočenih izrazov za izpuščaj

⁷ zajema pruritus, generalizirani pruritus

⁸ zajema akneiformni dermatitis, akne

Nenormalni izvidi jetrnih preiskav

Pri bolnikih, ki so jemali odmerke zdravila GIOTRIF po 40 mg, so opazili nenormalne izvide jetrnih preiskav (tudi povečanje ALT in AST). Povečanje je bilo večinoma prehodno in zaradi njega zdravljenja ni bilo treba prekiniti. Povečanje ALT 2. stopnje (> 2,5- do 5,0-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN)) se je pojavilo pri < 8 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom. Povečanje 3. stopnje (> 5,0- do 20,0-kratna ULN) se je pojavilo pri < 4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom GIOTRIF (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zelo pogosti neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom GIOTRIF, in so se v raziskavi LUX-Lung 8 pojavili pri najmanj 10 % bolnikov, so navedeni po stopnjah v skladu z merili NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) v preglednici 5.

Preglednica 5: Zelo pogosti neželeni učinki v raziskavi LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Vse stopnje	3	4	Vse stopnje	3	4
Stopnja po NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Priporočeni izraz v MedDRA						
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>						
paronihija ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
zmanjššan tek	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
diareja	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
stomatitis ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
navzea	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
izpuščaj ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
akneiformni dermatitis ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Poročanje pogostnosti bolnikov s celokupno vzročno povezanostjo neželenih učinkov

¹ zajema paronihijo, okužbo nohtov, okužbo nohtnega ležišča

² zajema stomatitis, aftozni stomatitis, vnetje sluznice, ulceracijo v ustni votlini, erozijo ustne sluznice, erozijo sluznice, ulceracije sluznice

³ zajema skupino priporočenih izrazov za izpuščaj

⁴ zajema akne, pustularne akne, akneiformni dermatitis

Nenormalni izvidi jetrnih preiskav

Pri bolnikih, ki so jemali odmerke zdravila GIOTRIF po 40 mg, so opazili nenormalne izvide jetrnih preiskav (tudi povečanje ALT in AST). Povečanja so bila večinoma prehodna in zaradi njih zdravljenja ni bilo treba opustiti. Povečanje vrednosti ALT stopnje 2 se je pojavilo pri 1 % bolnikov, povečanje stopnje 3 pa pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom GIOTRIF (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Največja odmerka afatiniba, ki so ju preskušali pri manjšem številu bolnikov v kliničnih raziskavah I. faze, sta bila 160 mg enkrat na dan 3 dni in 100 mg enkrat na dan 2 tedna. Neželeni učinki pri teh odmerkih so bili pretežno dermatološke (izpuščaj ali akne) in prebavne narave (zlasti driska). Prevelik odmerki afatiniba, ki sta ga vzela 2 zdrava mladostnika, in sicer vsak po 360 mg (pri zaužitju mešanice zdravil), je povzročil neželene učinke: navzeo, bruhanje, astenijo, omotico, glavobol, trebušno bolečino in povečanje amilaze (< 1,5-kratna ULN). Oba sta okrevala.

Zdravljenje

Za prevelik odmerek zdravila ni antidota. Pri sumu na prevelik odmerek je treba jemanje zdravila GIOTRIF prekiniti in uvesti podporno oskrbo.

Če je indicirano, lahko neabsorbirani afatinib odstranimo z emezo ali izpiranjem želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EB03

Mehanizem delovanja

Afatinib je močan in selektiven ireverzibilni zaviralec družine ErbB. Afatinib se kovalentno veže na vse homo- in heterodimere, ki jih tvorijo člani družine ErbB EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 in ErbB4 in ireverzibilno zavira njihove signale.

Farmakodinamični učinki

Aberantno signaliziranje ErbB, ki ga sprožijo mutacije receptorja, in/ali amplifikacija, in/ali prekomerna izraženost liganda, prispeva k malignemu fenotipu. Mutacija EGFR opredeljuje razločljiv molekularni podtip pljučnega raka.

V nekliničnih modelih bolezni z deregulacijo poti ErbB je afatinib kot edina učinkovina učinkovito zaviral signaliziranje receptorja ErbB, kar je zavrlo rast tumorja ali povzročilo njegovo regresijo. Tumorji NSCLC s pogostimi aktivirajočimi mutacijami EGFR (Del 19, L858R) in številnimi manj pogostimi mutacijami EGFR v eksonu 18 (G719X) in eksonu 21 (L861Q) so v nekliničnem in kliničnem okolju posebej občutljivi za zdravljenje z afatinibom. Omejeno neklinično in/ali klinično aktivnost so ugotovili pri tumorjih NSCLC z mutacijami z vstavljanjem v ekson 20.

Pridobitev sekundarne mutacije T790M je eden izmed poglavitnih mehanizmov pridobljene odpornosti na afatinib in odmerek gena, ki vsebuje alel T790M, je v korelaciji s stopnjo odpornosti *in vitro*. Mutacija T790M je prisotna pri približno 50 % bolnikov s tumorjem, ki prejemajo afatinib v času napredovanja bolezni, pri katerih bi zaviralci receptorja EGFR TK, usmerjeni na T790M, lahko predstavljali naslednji alternativni način zdravljenja. Predklinično so posumili na druge potencialne mehanizme odpornosti na afatinib, amplifikacijo gena MET pa so klinično ugotovili.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo GIOTRIF pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami EGFR

LUX-Lung 3

V zdravljenju prve linije so učinkovitost in varnost zdravila GIOTRIF pri bolnikih s pozitivno mutacijo EGFR in napredovalim ali metastatskim NSCLC (stopnja IIIB ali IV) ocenjevali v globalni, randomizirani, multicentrični, odprti raziskavi. Bolnike so presejali glede na prisotnost 29 različnih mutacij EGFR z metodo, ki je temeljila na verižni reakciji s polimerazo (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Bolnike so naključno razvrstili (2 : 1) v skupino z zdravilom GIOTRIF po 40 mg enkrat na dan ali skupino z do 6. cikli zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom. Med naključno razvrščenimi bolniki je bilo 65 % žensk, mediana starost je bila 61 let, izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG je bilo 0 (39 %) ali 1 (61 %), 26 % bolnikov je bilo belcev, 72 % pa azijskega porekla. 89 % bolnikov je imelo pogoste mutacije EGFR (Del 19 ali L858R).

Primarni opazovani dogodek je bilo neodvisno ocenjeno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Sekundarna opazovana dogodka sta bila skupno preživetje in stopnja objektivnega odziva. V času analize, tj. 14. novembra 2013, se je pri 176 bolnikih (76,5 %) v skupini, ki je prejela afatinib, in 70 bolnikih (60,9 %) v skupini, ki je prejela kemoterapijo, pojavil dogodek, ki je prispeval k analizi PFS, tj. napredovanja bolezni, kot je bilo določeno s centralno neodvisno oceno ali smrt. Podatki o učinkovitosti so prikazani na sliki 1 ter navedeni v preglednicah 6 in 7.

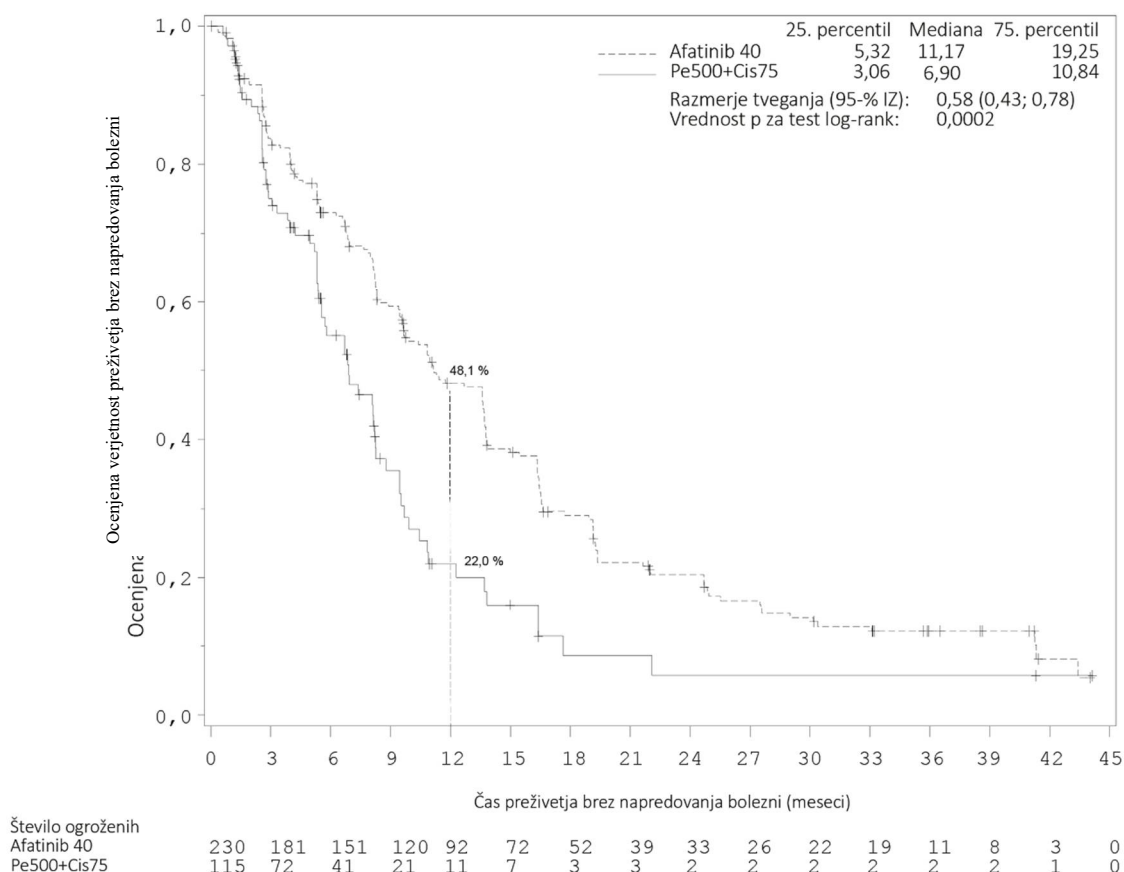
LUX-Lung 6

Učinkovitost in varnost zdravila GIOTRIF pri bolnikih azijskega porekla z lokalno napredovalim ali metastatskim pljučnim adenokarcinomom stopnje IIIB ali IV in pozitivno mutacijo EGFR so ocenjevali v randomiziranem, multicentričnem, odprtem preskušanju. Podobno kot v preskušanju LUX-Lung 3 so predhodno nezdravljene bolnike z NSCLC presejali glede na prisotnost mutacij EGFR z metodo TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Med naključno razvrščenimi bolniki je bilo 65 % žensk, njihova mediana starost je bila 58 let, vsi bolniki pa so bili azijskega porekla. Bolniki s pogostimi mutacijami EGFR so predstavljali 89 % raziskovane populacije.

Primarni opazovani dogodek je bilo centralno neodvisno ocenjeno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Sekundarna opazovana dogodka pa sta vključevala skupno preživetje (OS) in stopnjo objektivnega odziva na zdravljenje (ORR).

V obeh preskušanjih je bilo opaženo bistveno izboljšanje PFS pri bolnikih s pozitivno mutacijo EGFR, ki so prejeli zdravilo GIOTRIF, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kemoterapijo. Podatki o učinkovitosti so povzeti na sliki 1 (LUX-Lung 3) ter navedeni v preglednicah 6 in 7 (LUX-Lung 3 in 6). V preglednici 7 so predstavljeni izidi pri podskupinah bolnikov z dvema pogostima mutacijama EGFR – Del 19 in L858R.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v neodvisnem pregledu podatkov po zdravljenih skupinah v preskušanju LUX-Lung 3 (vsa populacija)



Preglednica 6: Podatki o učinkovitosti zdravila GIOTRIF v primerjavi s podatki o učinkovitosti pemetrekseda/cisplatina (LUX-Lung 3) in gemcitabina/cisplatina (LUX-Lung 6) (neodvisen pregled)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetreksed/ cisplatin (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabin/ cisplatin (N = 122)
Preživetje brez napredovanja bolezni meseci (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Vrednost p ¹	0,0002		< 0,0001	
Stopnja PFS po 1 letu	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Stopnja objektivnega odziva (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Razmerje obetov (95-% IZ)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Vrednost p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Skupno preživetje (OS) meseci (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Vrednost p ¹	0,3850		0,6137	

¹ vrednost p za PFS/OS na osnovi stratificiranega testa log-rank; vrednost p za stopnjo objektivnega odziva na osnovi logistične regresije

² CR = popoln odziv; PR = delni odziv

Preglednica 7: Podatki o učinkovitosti zdravila GIOTRIF v primerjavi s podatki o učinkovitosti pemetreksesta/cisplatina (LUX-Lung 3) in gemcitabina/cisplatina (LUX-Lung 6) za preživetje brez napredovanja bolezni in skupno preživetje v vnaprej opredeljenih podskupinah mutacij EGFR – Del 19 in L858R (neodvisen pregled)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrekсед/ cisplatin (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabin/ cisplatin (N = 62)
Preživetje brez napredovanja bolezni Meseci (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Vrednost p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Skupno preživetje (OS) meseci (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Vrednost p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrekсед/ cisplatin (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabin/ cisplatin (N = 46)
Preživetje brez napredovanja bolezni Meseci (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Vrednost p ¹	0,2191		< 0,0001	
Skupno preživetje (OS) meseci (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Razmerje tveganja (95-% IZ)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Vrednost p ¹	0,2919		0,3432	

¹ vrednost p za PFS/OS na osnovi stratificiranega testa log-rank

Pri vnaprej opredeljeni podskupini pogostih mutacij (združeni Del 19 in L858R) za GIOTRIF in kemoterapijo, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 13,6 meseca pri zdravlju GIOTRIF in 6,9 meseca pri kemoterapiji (razmerje tveganja 0,48; 95-odstotni IZ 0,35-0,66; p < 0,0001; N = 307) v raziskavi LUX-Lung 3 in 11,0 meseca v primerjavi s 5,6 meseca (razmerje tveganja 0,24; 95-odstotni IZ 0,17-0,35; p < 0,0001; N = 324) v raziskavi LUX-Lung 6.

Daljše preživetje brez napredovanja bolezni je spremljalo izboljšanje simptomov bolezni in podaljšalo čas do poslabšanja (glejte preglednico 8). Povprečne ocene skupne kakovosti življenja, globalnega zdravstvenega stanja in telesne funkcije, socialne vloge, kognitivne in čustvene funkcije so bile skozi čas pomembno boljše pri zdravljenju z zdravilom GIOTRIF.

Preglednica 8: Izidi glede na simptome za zdravilo GIOTRIF v primerjavi s kemoterapijo v raziskavah LUX-Lung 3 in LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 in QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Kašelj	Dispneja	Bolečina
% bolnikov z izboljšanjem ^a	67 % v primerjavi s 60 %; p = 0,2133	65 % v primerjavi s 50 %; p = 0,0078	60 % v primerjavi z 48 %; p = 0,0427
Podaljšanje mediane časa do poslabšanja (meseči) ^{a,b}	27,0 v primerjavi z 8,0 razmerje tveganja 0,60; p = 0,0062	10,4 v primerjavi z 2,9 razmerje tveganja 0,68; p = 0,0129	4,2 v primerjavi s 3,1 razmerje tveganja 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Kašelj	Dispneja	Bolečina
% bolnikov z izboljšanjem ^a	76 % v primerjavi s 55 %; p = 0,0003	71 % v primerjavi z 48 %; p < 0,0001	65 % v primerjavi s 47 %; p = 0,0017
Podaljšanje mediane časa do poslabšanja (meseči) ^{a,b}	31,1 v primerjavi z 10,3 razmerje tveganja 0,46; p = 0,0001	7,7 v primerjavi z 1,7 razmerje tveganja 0,53; p < 0,0001	6,9 v primerjavi s 3,4 razmerje tveganja 0,70; p = 0,0220

^a vrednosti za zdravilo GIOTRIF v primerjavi s kemoterapijo; vrednost p na osnovi logistične regresije

^b vrednost p za čas do poslabšanja na osnovi stratificiranega testa log-rank

LUX-Lung 2

Preskušanje LUX-Lung 2 je bila raziskava II. faze, v kateri je sodelovalo 129 bolnikov s pljučnim adenokarcinomom stopnje IIIB ali IV in mutacijami EGFR, ki se še niso zdravili z zaviralcem EGFR TK. Bolniki so zdravilo GIOTRIF prejeli kot zdravilo prve (N = 61) ali druge linije (N = 68) (to je po enem neuspešnem režimu kemoterapije). Pri 61 bolnikih, ki so zdravilo prejeli kot prvo linijo zdravljenja, je bila potrjena stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) 65,6 %, stopnja nadzora bolezni (DCR) pa 86,9 %, kar je pokazal neodvisni pregled podatkov. Mediana časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) je bila po podatkih iz neodvisnega pregleda raziskave 12,0 meseca. V skupini bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo, je bila učinkovitost podobna (N = 68; objektivni odziv na zdravljenje 57,4 %; mediana čas preživetja brez napredovanja bolezni po podatkih neodvisnega pregleda 8 mesecev). Posodobljena mediana vrednost skupnega preživetja za prvo in drugo linijo je bila 31,7 meseca oziroma 23,6 meseca.

LUX-Lung 7

Preskušanje LUX-Lung 7 je randomizirana, globalna, odprta raziskava faze IIb, v kateri so učinkovitost in varnost zdravila GIOTRIF pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim pljučnim adenokarcinomom (stopnja IIIB ali IV) in pozitivno mutacijo EGFR ocenjevali v zdravljenju prve linije. Bolnike so presegali glede na prisotnost aktivirajočih mutacij EGFR (Del 19 in/ali L858R) z metodo TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Bolnike (N = 319) so naključno razvrstili (1 : 1) v skupino, ki je prejela zdravilo GIOTRIF po 40 mg peroralno enkrat na dan (N = 160) ali gefitinib 250 mg peroralno enkrat na dan (N = 159). Bolnike so razvrstili glede na prisotnost mutacij EGFR (Del 19, L858R) in prisotnost metastaz v možganih (da/ne).

Med naključno razvrščenimi bolniki je bilo 62 % žensk, mediana njihove starosti je bila 63 let, 16 % bolnikov je imelo metastaze v možganih, izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG je bilo 0 (31 %) ali 1 (69 %), 57 % bolnikov je bilo azijskega porekla in 43 % jih je bilo neazijcev. Vzorce tumorjev

z mutacijami EGFR so opredelili kot delecije v eksonu 19 (58 %) ali kot substitucije v eksonu 21 L858R (42 %).

Del sestavljenega primarnega opazovana dogodka sta bila neodvisno ocenjeno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in skupno preživetje (OS). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali stopnjo objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) in stopnjo nadzora bolezni (DCR). Zdravilo GIOTRIF je pri bolnikih z mutacijo EGFR pomembno izboljšalo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in stopnjo objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) v primerjavi z bolniki z gefitinibom. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 9.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti zdravila GIOTRIF v primerjavi z gefitinibom (LUX-Lung 7) na osnovi primarnih analiz iz avgusta 2015

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Razmerje tveganja/ razmerje obetov (95 % IZ) vrednost p²
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (mesece), skupna populacija iz preskušanja	11,0	10,9	Razmerje tveganja 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
stopnja PFS po 18 mesecih	27 %	15 %	
stopnja PFS po 24 mesecih	18 %	8 %	
Mediana skupnega preživetja (OS) (mesece)¹, skupna populacija iz preskušanja	27,9	24,5	Razmerje tveganja 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Živi 18. mesec	71 %	67 %	
Živi 24. mesec	61 %	51 %	
Stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (CR+PR)³	70 %	56 %	Razmerje obetov 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ vrednosti skupnega preživetja (OS) na osnovi primarne analize skupnega preživetja iz aprila 2016 za

109 dogodkov (68,1 %) v skupini z zdravilom GIOTRIF in 117 dogodkov (73,6 %) v skupini z gefitinibom

² vrednost p za PFS/OS na osnovi stratificiranega testa log-rank; vrednost p za stopnjo objektivnega odziva na zdravljenje na osnovi logistične regresije

³ CR (complete response) = popoln odziv; PR (partial response) = delni odziv

Razmerje tveganja za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) za bolnike z mutacijo DEL 19 in mutacijo L858R je bila 0,76 (95-% IZ [0,55; 1,06]; p = 0,1071) za afatinib in 0,71 (95-% IZ [0,47; 1,06]; p = 0,0856) za gefitinib.

Analiza učinkovitosti zdravila GIOTRIF pri bolnikih s tumorji, ki so nosilci redkih mutacij EGFR (LUX-Lung 2, -3 in -6), ki se še niso zdravili z zaviralcem EGFR TK

V treh kliničnih preskušanjih zdravila GIOTRIF s prospektivno tumorsko genotipizacijo (preskušanja III. faze LUX-Lung 3 in -6 in preskušanje 2. faze z enim krakom LUX-Lung 2) je bila opravljena analiza podatkov za skupno 75 bolnikov z napredovalimi pljučnimi adenokarcinomi (stopnje IIIb-IV), ki so nosilci redkih mutacij EGFR, ki so bile definirane kot vse mutacije, razen mutacij Del 19 in L858R, ki se še niso zdravili s TK. Bolnike so zdravili z zdravilom GIOTRIF 40 mg (vsa tri preskušanja) ali 50 mg (LUX-Lung 2) peroralno enkrat na dan.

Pri bolnikih s tumorji, ki so nosilci mutacij bodisi v G719X (N = 18), L861Q (N = 16) ali substitucijske mutacije S768I (N = 8), je bila potrjena stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) 72,2 %, 56,3 % oziroma 75,0 %, mediana trajanja odziva pa 13,2, 12,9 oziroma 26,3 meseca.

Pri bolnikih s tumorji, ki so nosilci mutacij z vstavljanjem v ekson 20 (N = 23) je bila potrjena stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) 8,7 %, mediana trajanja odziva pa 7,1 meseca. Pri bolnikih s tumorji, ki so bili nosilci *de novo* mutacij T790M (N = 14), je bila potrjena stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR) 14,3 %, mediana trajanja odziva pa 8,3 meseca.

Zdravilo GIOTRIF pri bolnikih z NSCLC s ploščatocelično histologijo

V drugi liniji zdravljenja so učinkovitost in varnost zdravila GIOTRIF pri bolnikih z napredovalim NSCLC s ploščatocelično histologijo ocenjevali v globalni, randomizirani, odprti raziskavi faze III LUX-Lung 8. Bolnike, ki so prejeli vsaj 4 cikle terapije na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja, so nato naključno razvrstili (1 : 1) v skupino z zdravilom GIOTRIF 40 mg enkrat na dan ali v skupino z zdravilom erlotinib 150 mg do napredovanja. Bolnike so razvrstili glede na rasno poreklo (Vzhodnoazijski v primerjavi z nevzhodnoazijski). Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS); skupno preživetje (OS) je bil ključni sekundarni opazovani dogodek. Med druge sekundarne opazovane dogodke so bili zajeti stopnja objektivnega odziva na zdravljenje (ORR), stopnja nadzora bolezni (DCR) ter spremembe velikosti tumorja in kakovosti življenja povezane z zdravjem (HRQOL).

Med 795 naključno razvrščenimi bolniki je bila večina moških (84 %), belcev (73 %), trenutnih ali nekdanjih kadilcev (95 %) z izhodišnim stanjem zmogljivosti ECOG 1 (67 %) in ECOG 0 (33 %). V drugi liniji zdravljenja z zdravilom GIOTRIF se je bistveno izboljšalo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in skupno preživetje (OS) pri bolnikih s ploščatoceličnim NSCLC v primerjavi z zdravilom erlotinib. Podatki o učinkovitosti v času primarne analize skupnega preživetja vključno z vsemi naključno izbranimi bolniki so povzeti na sliki 2 ter navedeni v preglednici 10.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti zdravila GIOTRIF v primerjavi z zdravilom erlotinib v raziskavi LUX-Lung 8 na osnovi primarne analize skupnega preživetja vključno z vsemi naključno izbranimi bolniki

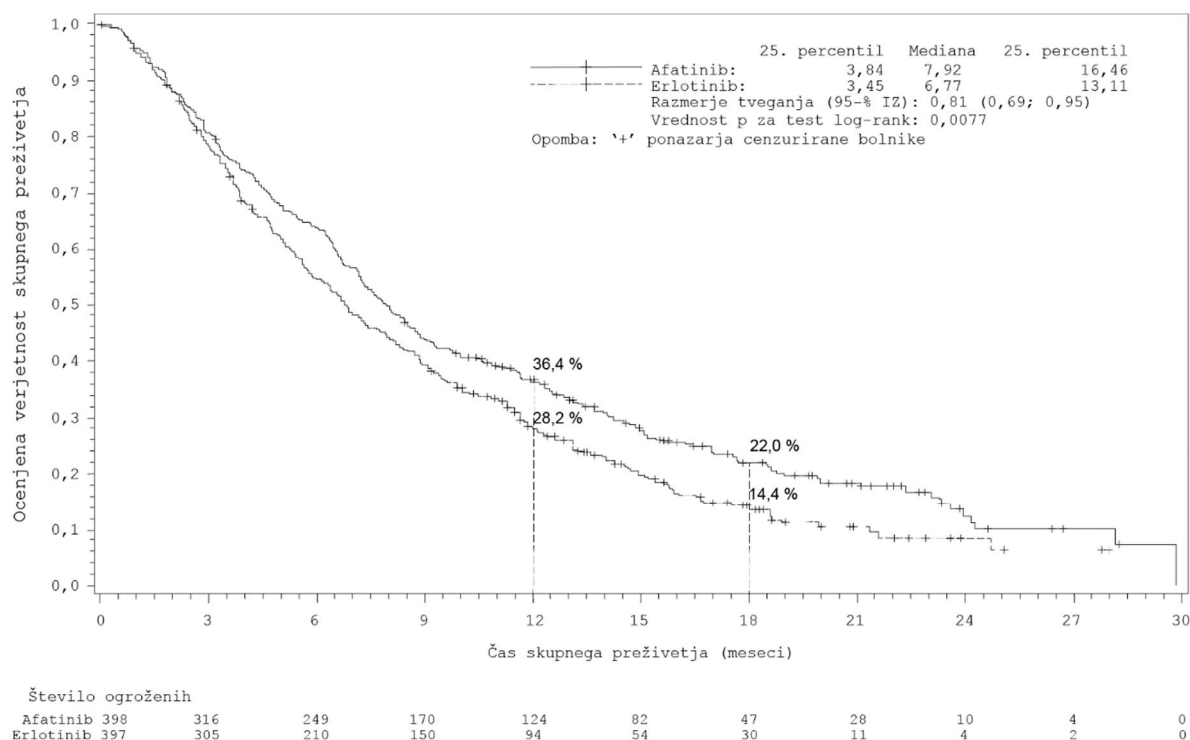
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (N = 397)	Razmerje tveganja/ razmerje obov (95-% IZ)	Vrednost p²
Preživetje brez napredovanja bolezni meseci (mediana)	2,63	1,94	Razmerje tveganja 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
Skupno preživetje meseci (mediana)	7,92	6,77	Razmerje tveganja 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Živi po 12 mesecih	36,4 %	28,2 %		
Živi po 18 mesecih	22,0 %	14,4 %		
Stopnja objektivnega odziva (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	Razmerje obov 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Trajanje odziva meseci (mediana)	7,29	3,71		

¹ CR = popoln odziv; PR = delni odziv

² vrednost p za PFS/OS na osnovi stratificiranega testa log-rank; vrednost p za stopnjo objektivnega odziva na osnovi logistične regresije

Razmerje tveganja skupnega preživetja pri bolnikih < 65 let je bilo 0,68 (95-% IZ 0,55, 0,85) in pri bolnikih, starih 65 let ali več, 0,95 (95-% IZ 0,76, 1,19).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja skupnega preživetja v zdravljenih skupinah pri raziskavi LUX-Lung 8



Učinkovitost PFS je bila opažena skupaj z izboljšanjem simptomov, povezanih z boleznijo, in zapoznelim časom do poslabšanja (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Izidi glede na simptome za zdravilo GIOTRIF v primerjavi z erlotinibom v raziskavi LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 in QLQ-LC13)

	Kašelj	Dispneja	Bolečina
% bolnikov z izboljšanjem^{a, c}	43 % v primerjavi s 35 % p = 0,0294	51 % v primerjavi s 44 % p = 0,0605	40 % v primerjavi z 39 % p = 0,7752
Zapoznili čas do poslabšanja (mesece)^{b, c}	4,5 v primerjavi s 3,7 razmerje tveganja 0,89; p = 0,2562	2,6 v primerjavi z 1,9 razmerje tveganja 0,79; p = 0,0078	2,5 v primerjavi z 2,4 razmerje tveganja 0,99; p = 0,8690

^a vrednosti za zdravilo GIOTRIF v primerjavi z erlotinibom; vrednost p na osnovi logistične regresije

^b vrednost p za čas do poslabšanja na osnovi stratificiranega testa log-rank

^c vrednosti p niso bile prilagojene na številčnost

Učinkovitost v EGFR-negativnih tumorjih ni bila ugotovljena.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov preskušanj s tem zdravilom za vse podskupine pediatrične populacije pri indikacijah NSCLC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Preskušanje pri pediatrični populaciji pa so v okviru razvoja zdravila izvedli pri pediatričnih bolnikih z drugimi boleznimi.

V odprtem multicentričnem preskušanju I./II. faze s povečevanjem odmerka so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila GIOTRIF pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, s ponavljajočimi se/neodzivnimi nevroektodermalnimi tumorji, rabdomiosarkomi in/ali drugimi čvrstimi tumorji z znano deregulacijo poti ErbB, ne glede na histologijo tumorja. V delu preskušanja za ugotavljanje odmerka so zdravili skupno 17 bolnikov. V razširjenem delu preskušanja z največjim

odmerkom, ki so ga bolniki še prenašali (MTD – *maximum tolerated dose*), je 39 bolnikov, ki so jih izbrali na podlagi bioloških označevalcev za deregulacijo poti ErbB, prejelo zdravilo GIOTRIF v odmerku 18 mg/m²/dan. V tem razširjenem delu pri 38 bolnikih, med katerimi je bilo 6 bolnikov z neodzivnim gliomom visoke stopnje malignosti (HGG – *high grade glioma*), 4 bolniki z difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG – *diffuse intrinsic pontine glioma*), 8 bolnikov z ependimomom in 20 bolnikov z drugimi histologijami, niso opazili objektivnih odzivov. Pri enem bolniku z nevroglijskim tumorjem možganov s fuzijo genov CLIP2 in EGFR so potrdili delni odziv (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Profil neželenih učinkov zdravila GIOTRIF pri pediatričnih bolnikih je bil skladen z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju zdravila GIOTRIF je C_{max} afatiniba največja po približno 2 do 5 urah. Vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ sta se pri razponu odmerkov od 20 mg do 50 mg zdravila GIOTRIF povečali nekoliko bolj kot proporcionalno. Sistemska izpostavljenost afatinibu je bila pri jemanju zdravila s hrano z visoko vsebnostjo maščob manjša za 50 % (C_{max}) oziroma za 39 % ($AUC_{0-\infty}$) v primerjavi z jemanjem na tešče. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih v kliničnih preskušanjih različnih oblik tumorjev, so ugotovili, da je $AUC_{\tau,ss}$ za 26 % manjša, če bolnik uživa hrano v 3 urah, preden vzame zdravilo GIOTRIF ali v 1 uri po jemanju zdravila. Zato naj bolnik najmanj 3 ure pred jemanjem zdravila GIOTRIF in 1 uro po njem ne uživa hrane (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Porazdelitev

In vitro se na beljakovine v človeški plazmi veže približno 95 % afatiniba. Afatinib se veže na beljakovine nekovalentno (standardna vezava na beljakovine) in kovalentno.

Biotransformacija

Presnovne reakcije, ki jih katalizirajo encimi, imajo *in vivo* zanemarljiv vpliv na afatinib. Glavni presnovki afatiniba v obtoku so bili kovalentni adukti z beljakovinami.

Izločanje

Afatinib se pri ljudeh izloči pretežno z blatom. Po peroralnem odmerku 15 mg afatiniba v obliki peroralne raztopine se je 85,4 % odmerka izločilo z blatom, 4,3 % pa z urinom. Matična spojina afatinib je sestavljala 88 % izločenega odmerka. Afatinib se izloča s končno razpolovno dobo približno 37 ur. Tako je stanje dinamičnega ravnovesja plazemskih koncentracij afatiniba doseženo v 8 dneh po njegovem večkratnem dajanju, kar privede do njegovega kopičenja, ki je 2,77-kratno ($AUC_{0-\infty}$) in 2,11-kratno (C_{max}). Pri bolnikih, ki se zdravijo z afatinibom več kot 6 mesecev, so ocenili, da je njegova končna razpolovna doba 344 ur.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Skozi ledvice se izloči manj kot 5 % enkratnega odmerka afatiniba. Izpostavljenost afatinibu pri bolnikih z ledvično okvaro so primerjali z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku 40 mg zdravila GIOTRIF. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($n = 8$; ocenjena hitrost glomerularne filtracije (eGFR) 30-59 ml/min/1,73 m² po enačbi Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]), je znašala izpostavljenost afatinibu 101 % (C_{max}) in 122 % (AUC_{0-tz}) v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($n = 8$; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² po enačbi MDRD), je znašala izpostavljenost afatinibu 122 % (C_{max}) in 150 % (AUC_{0-tz}) v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Na podlagi te študije in populacijske farmakokinetične analize podatkov, pridobljenih v kliničnih raziskavah različnih tumorjev, je ugotovljeno, da začetnega odmerka ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ali hudo (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) ledvično okvaro, vendar je bolnike s hudo ledvično okvaro potrebno spremljati (glejte "Populacijska farmakokinetična analiza pri posebnih populacijah" spodaj in

poglavje 4.2). Zdravila GIOTRIF niso preučevali pri bolnikih z eGFR < 15 ml/min/1,73 m² in pri tistih, ki so na dializi.

Jetrna okvara

Afatinib se pretežno izloča z žolčem in blatom. Pri preizkušancih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro je bila izpostavljenost po enkratnem 50-mg odmerku zdravila GIOTRIF podobna kot pri zdravih prostovoljcih. To se ujema s podatki o farmakokinetiki v kliničnih preskušanjih pri različnih oblikah tumorjev (glejte spodaj "Populacijska farmakokinetična analiza pri posebnih populacijah"). Kaže, da bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro ni treba prilagajati začetnega odmerka (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetike afatiniba niso raziskovali pri preizkušancih s hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza pri posebnih populacijah

Populacijska farmakokinetična analiza je zajela 927 bolnikov z rakom (764 z NSCLC), ki so se zdravili z monoterapijo z zdravilom GIOTRIF. Pri nobeni od v nadaljevanju opisanih sočasnih spremenljivk ni potrebno prilagajanje odmerka.

Starost

Niso opazili pomembnejšega vpliva starosti (razpon: 28-78 let) na farmakokinetiko afatiniba.

Telesna masa

Plazemska izpostavljenost ($AUC_{\tau,ss}$) se je v primerjavi z bolnikom s telesno maso 62 kg (mediana telesna masa celotne populacije bolnikov) pri bolniku s telesno maso 42 kg (percentil 2,5) povečala za 26 %, pri bolniku s telesno maso 95 kg (percentil 97,5) pa zmanjšala za 22 %.

Spol

Pri ženskah je bila plazemska izpostavljenost za 15 % večja ($AUC_{\tau,ss}$, popravljen za telesno maso) kot pri moških.

Rasa

Rasa na farmakokinetiko afatiniba ni vplivala, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza, ki je zajela Azijce, belce in črnce. Podatkov o rasni skupini temnopoltih je bilo malo.

Ledvična okvara

Izpostavljenost afatinibu se pri manjšem kreatininskem očistku (CrCl, izračunan po Cockcroft-Gaultu) zmerno povečala, in sicer se je bolniku s CrCl 60 ali 30 ml/min izpostavljenost ($AUC_{\tau,ss}$) afatinibu povečala za 13 % oziroma 42 %, pri bolniku s CrCl 90 ali 120 ml/min pa se je zmanjšala za 6 % oziroma 20 %, v primerjavi z bolnikom s CrCl 79 ml/min (mediani CrCl bolnikov v celotni analizirani populaciji).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro, ki so jo pokazali nenormalni izvidi jetrnih preiskav, ni bilo korelacije s pomembnejšo spremembo izpostavljenosti afatinibu. Za zmerno in hudo jetrno okvaro je bilo na voljo malo podatkov.

Druge značilnosti bolnikov/intrinzični dejavniki

Druge značilnosti bolnikov ali intrinzični dejavniki, ki so imeli pomemben vpliv na izpostavljenost afatinibu, so bili: ocena izhodiščnega stanja zmogljivosti (ECOG), raven laktat-dehidrogenaze, raven alkalne fosfataze in celokupne beljakovine. Velikosti posamičnih učinkov teh sočasnih spremenljivk so ocenili za klinično nepomembne. Anamneza kajenja in pitja alkohola (o njiju je malo podatkov) ali prisotnost jetrnih metastaz niso pomembneje vplivali na farmakokinetiko afatiniba.

Pediatrična populacija

Po uporabi afatiniba v odmerku 18 mg/m² je bila izpostavljenost (AUC in C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, primerljiva s tisto, ki so jo opazili

pri odraslih, ki so prejeli 40-50 mg afatiniba (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte tudi poglavje 4.2).

Drugi podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili

Medsebojno delovanje s transportnimi sistemi za privzem zdravil

Podatki *in vitro* so pokazali, da medsebojni učinki afatiniba z drugimi zdravili zaradi zaviranja prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 in OCT3 niso verjetni.

Interakcije z encimi citokroma P450 (CYP)

Odkrili so, da imajo pri presnovi afatiniba pri ljudeh presnovne reakcije, ki jih katalizirajo encimi, le neznatno vlogo. Približno 2 % odmerka afatiniba je presnovil FMO3, od CYP4A4 odvisna N-demetilacija pa je bila premajhna, da bi jo lahko količinsko določili. Afatinib ni zaviralec niti induktor encimov CYP. Zato ni verjetno, da bi to zdravilo součinkovalo z drugimi zdravili, ki modulirajo encime CYP ali jih ti encimi presnavljajo.

Učinek zaviranja UDP-glukuronoziltransferaze 1A1 (UGT1A1) na afatinib

Podatki *in vitro* so pokazali, da medsebojni učinki z afatinibom zaradi zaviranja UGT1A1 niso verjetni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri peroralnem dajanju enkratnih odmerkov mišim in podganam je afatinib izkazal majhno akutno toksičnost. V raziskavah toksičnosti ponovljenih odmerkov, ki so trajale pri podganah do 26 tednov in pri mini prašičkih 52 tednov, so se največji učinki pokazali na koži (kožne spremembe, atrofija epitelija in folikulitis pri podganah), prebavilih (driska, erozije v želodcu, atrofija epitelija pri podganah in mini prašičkih) in ledvicah (papilarna nekroza pri podganah). Naštete spremembe so se pojavile pri izpostavljenosti, ki je bila manjša, v enakem razponu ali večja od klinično pomembnih ravni. Poleg tega so v različnih organih pri obeh živalskih vrstah odkrili atrofijo epitelija, ki je bila povezana s farmakodinamičnim delovanjem.

Reproduktivna toksičnost

Zaradi mehanizma delovanja lahko vsa zdravila, ki delujejo na EGFR, tudi zdravilo GIOTRIF, škodljivo učinkujejo na plod. Raziskave o vplivu afatiniba na razvoj zarodka in ploda, niso pokazale teratogenega delovanja. Celokupna sistemska izpostavljenost (AUC) je nekoliko preseгла (2,2-krat pri podganah) ali bila pod (0,3-krat pri kuncih) ravni pri bolnikih.

Radioaktivno označeni afatinib, ki so ga peroralno dajali podganam 11. dan laktacije, se je izločal v mleko samic.

Raziskava o učinkih na plodnost, ki so jo opravili pri podganjih samcih in samicah, ki so jim dajali odmerke do največjih, ki so jih še prenesli, ni pokazala pomembnejšega učinka na plodnost. Največja možna celokupna sistemska izpostavljenost (AUC_{0-24}) pri podganjih samcih in samicah je bila v enakem razponu ali manjša kot pri bolnikih (1,3-krat oziroma 0,51-krat).

Raziskava, v kateri so podganam dajali odmerke do največjih, ki so jih še prenesle, ni odkrila pomembnejšega vpliva na razvoj pred kotitvijo in po njej. Največja skupna sistemska izpostavljenost (AUC_{0-24}) pri podganjih samicah, je bila manjša kot pri bolnikih (0,23-krat).

Fototoksičnost

In vitro preskus 3T3 je pokazal, da ima afatinib lahko fototoksične učinke.

Karcinogenost

Raziskav o karcinogenosti z zdravilom GIOTRIF niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
krospovidon (tip A)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
polisorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 in 50 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
polisorbat 80 (E433)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran deljiv pretisni omot iz PVC/PVDC s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot je pakiran v laminirani aluminijasti mošnjiček skupaj z vrečico s sušilnim sredstvom in vsebuje 7-krat 1 filmsko obloženo tableto. Pakiranje s 7-, 14- ali 28-krat 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 16. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT za 20 mg)

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 × 1 filmsko obložena tableta
14 × 1 filmsko obložena tableta
28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GIOTRIF 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJAST MOŠNJIČEK za 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

Boehringer Ingelheim (logotip)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT za 20 mg

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT za 30 mg)

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 × 1 filmsko obložena tableta
14 × 1 filmsko obložena tableta
28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GIOTRIF 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJAST MOŠNJIČEK za 30 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

Boehringer Ingelheim (logotip)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT za 30 mg

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT za 40 mg)

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 × 1 filmsko obložena tableta
14 × 1 filmsko obložena tableta
28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GIOTRIF 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ALUMINIJAST MOŠNJIČEK za 40 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

Boehringer Ingelheim (logotip)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT za 40 mg

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT za 50 mg)****1. IME ZDRAVILA**

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg afatiniba (v obliki dimaleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 × 1 filmsko obložena tableta
14 × 1 filmsko obložena tableta
28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GIOTRIF 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ALUMINIJAST MOŠNJIČEK za 50 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

Boehringer Ingelheim (logotip)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT za 50 mg

1. IME ZDRAVILA

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete
afatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte pred uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete afatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF
3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo

GIOTRIF je zdravilo, ki vsebuje učinkovino afatinib. Učinkuje tako, da zavira delovanje skupine beljakovin, ki se imenuje družina ErbB (zajema EGFR [receptor za epidermalni rastni dejavnik ali ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 in ErbB4). Te beljakovine sodelujejo pri rasti in širjenju rakavih celic in lahko nanje vplivajo spremembe (mutacije) genov, ki jih izdelujejo. Z zaviranjem delovanja teh beljakovin lahko zdravilo zavre rast in širjenje rakavih celic.

To zdravilo se uporablja samostojno za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno obliko pljučnega raka (nedrobnoceličnega pljučnega raka):

- s spremembo (mutacijo) gena za EGFR. Zdravilo GIOTRIF vam lahko predpišejo kot prvo zdravilo ali v primeru, da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita;
- ploščatoceličnega tipa, v primeru da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF

Ne jemljite zdravila GIOTRIF:

- če ste alergični na afatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste ženska, ste lažji od 50 kg ali imate težave z ledvicami. Če kar koli od naštetega velja za vas, vas bo zdravnik morda natančneje spremljal, ker so lahko neželeni učinki izrazitejši.
- če ste imeli v preteklosti pljučno vnetje (intersticijsko pljučno bolezen).
- če imate težave z jetri. Zdravnik bo morda opravil nekatere jetrne preiskave. Zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo, če imate hudo jetrno bolezen.
- če ste imeli v preteklosti težave z očmi, na primer hudo suhost oči, vnetje prozornega sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede, ki so zajele zunanji del očesa, ali če uporabljate kontaktne leče.
- če ste imeli v preteklosti težave s srcem. Zdravnik vas bo morda natančneje spremljal.

Zdravnika med zdravljenjem s tem zdravilom nemudoma obvestite:

- če se pojavi driska. Pomembno je, da se začne drisko zdraviti, ko se pojavijo prvi znaki.
- če se pojavi kožni izpuščaj. Pomembno je zgodnje zdravljenje kožnega izpuščaja.
- če se na novo pojavi ali nenadoma poslabša zadihanost, ki jo lahko spremljata kašelj ali vročina. To so lahko simptomi vnetja pljuč (intersticijske pljučne bolezni), ki je lahko življenjsko nevarno.
- če imate hudo bolečino v želodcu ali črevesju, vročino, mrzlico, vam je slabo, bruha ali občutite togost ali napihnjenost v trebuhu, saj so lahko to simptomi pretrganja želodčne ali črevesne stene ("perforacija prebavil"). Zdravnika obvestite tudi, če ste imeli v preteklosti razjede prebavil ali divertikularno bolezen ali če se sočasno zdravite z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (uporabljajo se za lajšanje bolečine in otekline) ali steroidi (uporabljajo se za vnetja in alergije), saj to lahko tveganje še poveča.
- če se pojavijo akutna ali slabšajoča se pordelost in bolečina v očesu, povečano solzenje oči, meglen vid in/ali občutljivost za svetlobo. Morda boste potrebovali nujno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila GIOTRIF pri otrocih ali mladostnikih ni priporočljiva. Zdravila ne dajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo GIOTRIF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi zeliščna zdravila in zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

Navedena zdravila lahko zvišajo raven zdravila GIOTRIF v krvi in s tem nevarnost neželenih učinkov zdravila, če jih jemljete pred zdravilom GIOTRIF. Zato jih je treba vzeti s čim večjim časovnim razmikom od odmerka zdravila GIOTRIF. To pomeni, najbolje 6 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje dvakrat na dan) ali 12 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje enkrat na dan) od jemanja zdravila GIOTRIF:

- ritonavir, ketokonazol (razen šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – za zdravljenje različnih oblik okužb;
- verapamil, kinidin, amiodaron – za zdravljenje bolezni srca;
- ciklosporin A, takrolimus – zdravila z učinkom na imunski sistem.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila GIOTRIF:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – za zdravljenje epileptičnih napadov;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije;
- rifampicin, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze.

Če ste negotovi glede tega, kdaj je treba vzeti ta zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo GIOTRIF lahko zviša raven drugih zdravil v krvi, med drugim (toda ne samo):

- sulfasalazina, za zdravljenje vnetja ali okužbe;
- rosuvastatina, za zniževanje ravni holesterola.

Obvestite zdravnika, preden boste naštetá zdravila vzeli hkrati z zdravilom GIOTRIF.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Pazite, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne bi zanosili. Če je možno, da bi zanosili, uporabljajte med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila GIOTRIF ustrezno kontracepcijo. To je potrebno zaradi možnih škodljivih učinkov na nerojenega otroka.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj nadaljujete zdravljenje.

Če načrtujete nosečnost po tem, ko boste vzeli zadnji odmerek tega zdravila, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom, ker je možno, da se zdravilo še ne bo povsem izločilo iz telesa.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite, ker tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če opazite z zdravljenjem povezane simptome, ki poslabšajo vaš vid (npr. pordelost in/ali vnetje očesa, suho oko, solzenje, občutljivost za svetlobo) ali sposobnost za zbranost in odzivanje, je priporočljivo, da ne vozite ali uporabljate strojev, dokler neželeni učinek ne bo izginil (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).

Zdravilo GIOTRIF vsebuje laktozo

Zdravilo vsebuje sladkor laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 40 mg.

Zdravnik vam bo lahko prilagajal (povečeval ali zmanjševal) odmerek, kar bo odvisno od tega, kako dobro boste prenašali to zdravilo.

Kdaj jemati zdravilo GIOTRIF

- Pomembno je, da vzamete to zdravilo brez hrane.
- Zdravilo vzemite najmanj eno uro pred jedjo ali,
- če ste že jedli, počakajte vsaj 3 ure, preden boste vzeli zdravilo.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno enakem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- Tablet ne lomite, žvečite ali drobite.
- Tableto pogoltnite celo s kozarcem negazirane vode.

Zdravilo GIOTRIF je treba jemati skozi usta. Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v kozarcu negazirane vode. Ne uporabljajte drugih tekočin. Tableto spustite v vodo, ne smete je drobiti, pustite jo raztapljati do 15 minut in občasno premešajte, dokler ne bo razpadla na zelo majhne delce. Tekočino takoj popijte. Nato kozarec ponovno napolnite z vodo in tudi to popijte, da boste zaužili vse zdravilo.

Če ne morete požirati in imate nameščeno želodčno sondo, lahko zdravnik predlaga dajanje zdravila skozi sondo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila GIOTRIF, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Izkusite lahko izrazitejše neželene učinke, zato lahko zdravnik vaše zdravljenje prekine in uvede podporno zdravstveno oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo GIOTRIF

- Če je do naslednjega rednega odmerka več kot 8 ur, vzemite izpuščeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je naslednji redni odmerek predviden znotraj osmih ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Naslednje tablete jemljite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat namesto ene), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo GIOTRIF

Tega zdravila ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Pomembno je, da vzamete zdravilo vsak dan, dokler vam ga zdravnik predpisuje. Če zdravila ne boste jemali, kot vam bo predpisal zdravnik, se lahko rak ponovno poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov, se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom. Zdravnik bo morda moral zdravljenje začasno prekiniti in zmanjšati odmerek zdravila ali zdravljenje trajno prekiniti:

- **Driska** (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Pri driski, ki traja dlje kot 2 dni, in pri hudi driski lahko pride do izgube tekočine (pogosto, lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), nizke ravni kalija v krvi (pogosto) in poslabšanja ledvičnega delovanja (pogosto). Drisko je možno obvladati. Ko se pojavijo prvi znaki driske, pijte veliko tekočine. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom in čim prej začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, ki ga morate imeti vnaprej pripravljenega, še preden boste začeli jemati zdravilo GIOTRIF.
- **Kožni izpušččaj** (zelo pogost).
Pri izpušččaju je pomembno zgodnje zdravljenje. Če opazite izpušččaj, obvestite svojega zdravnika. Če zdravilo proti izpušččaju ni učinkovito in postaja izpušččaj resnejši (pojavita se, na primer, luščenje ali mehurjavost kože), morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ker je možno, da se bo odločil zdravljenje z zdravilom GIOTRIF ukiniti. Izpušččaj se lahko pojavi ali poslabša na delih telesa, ki so izpostavljeni soncu. Priporočljivo je uporabljati sredstva za zaščito pred sončnimi žarki in zaščitna oblačila.

Vnetje pljuč (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) imenovano "intersticijska pljučna bolezen".
Nemudoma obvestite zdravnika o prvem pojavu zasoplosti ali nenadnemu poslabšanju zasoplosti, ki ju lahko spremljata kašelj ali vročina.
- **Draženje ali vnetje v očesu**
Pojavita se lahko draženje ali vnetje v očesu (konjunktivitis/suho oko, ki se pojavita pogosto, in keratitis, ki se pojavi občasno). Obvestite zdravnika, če se pojavijo nenadni ali napredujoči simptomi v obliki bolečine, pordelosti ali suhosti očesa.

Čim prej obvestite svojega zdravnika, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročali so tudi o sledečih drugih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rane in vnetje v ustni votlini,
- okužba nohtov,
- zmanjšan tek,
- krvavitev iz nosu,
- navzea,
- bruhanje,
- srbenje,
- suha koža.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina, pordelost, otekanje ali luščenje kože dlani in stopal;
- povečanje vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) pri preiskavi krvi,
- vnetje sluznice sečnega mehurja in pekoč občutek med odvajanjem urina ter pogosta nujna potreba po uriniranju (cistitis),
- nenormalno okušanje (disgevizija),
- bolečina v želodcu, prebavne motnje, zgaga;
- vnetje ustnic,
- zmanjšanje telesne mase,
- nahod,
- mišični krči,
- vročina,
- težave z nohti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- pretrganje želodčne ali črevesne stene (perforacija prebavil).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda mehurjavost in luščenje kože (kaže na Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, na mošnjičku in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GIOTRIF

- Učinkovina je afatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg afatiniba (v obliki dimaleata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), krospovidon tip A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), polisorbat 80 (E433).

Izgled zdravila GIOTRIF in vsebina pakiranja

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete so bele do rumenkaste in okrogle z vtisnjeno oznako "T20" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih s po 1, 2, ali 4 perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot vsebuje 7-krat 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v aluminijastem mošnjičku skupaj z vrečico s sušilnim sredstvom, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariz
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 611

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete afatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF
3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo

GIOTRIF je zdravilo, ki vsebuje učinkovino afatinib. Učinkuje tako, da zavira delovanje skupine beljakovin, ki se imenuje družina ErbB (zajema EGFR [receptor za epidermalni rastni dejavnik ali ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 in ErbB4). Te beljakovine sodelujejo pri rasti in širjenju rakavih celic in lahko nanje vplivajo spremembe (mutacije) genov, ki jih izdelujejo. Z zaviranjem delovanja teh beljakovin lahko zdravilo zavre rast in širjenje rakavih celic.

To zdravilo se uporablja samostojno za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno obliko pljučnega raka (nedrobnoceličnega pljučnega raka):

- s spremembo (mutacijo) gena za EGFR. Zdravilo GIOTRIF vam lahko predpišejo kot prvo zdravilo ali v primeru, da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita;
- ploščatoceličnega tipa, v primeru da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF

Ne jemljite zdravila GIOTRIF:

- če ste alergični na afatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste ženska, ste lažji od 50 kg ali imate težave z ledvicami. Če kar koli od naštetega velja za vas, vas bo zdravnik morda natančneje spremljal, ker so lahko neželeni učinki izrazitejši.
- če ste imeli v preteklosti pljučno vnetje (intersticijsko pljučno bolezen).
- če imate težave z jetri. Zdravnik bo morda opravil nekatere jetrne preiskave. Zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo, če imate hudo jetrno bolezen.
- če ste imeli v preteklosti težave z očmi, na primer hudo suhost oči, vnetje prozornega sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede, ki so zajele zunanji del očesa, ali če uporabljate kontaktne leče.
- če ste imeli v preteklosti težave s srcem. Zdravnik vas bo morda natančneje spremljal.

Zdravnika med zdravljenjem s tem zdravilom nemudoma obvestite:

- če se pojavi driska. Pomembno je, da se začne drisko zdraviti, ko se pojavijo prvi znaki.
- če se pojavi kožni izpuščaj. Pomembno je zgodnje zdravljenje kožnega izpuščaja.
- če se na novo pojavi ali nenadoma poslabša zadihanost, ki jo lahko spremljata kašelj ali vročina. To so lahko simptomi vnetja pljuč (intersticijske pljučne bolezni), ki je lahko življenjsko nevarno.
- če imate hudo bolečino v želodcu ali črevesju, vročino, mrzlico, vam je slabo, bruha ali občutite togost ali napihnjenost v trebuhu, saj so lahko to simptomi pretrganja želodčne ali črevesne stene ("perforacija prebavil"). Zdravnika obvestite tudi, če ste imeli v preteklosti razjede prebavil ali divertikularno bolezen ali če se sočasno zdravite z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (uporabljajo se za lajšanje bolečine in otekline) ali steroidi (uporabljajo se za vnetja in alergije), saj to lahko tveganje še poveča.
- če se pojavijo akutna ali slabšajoča se pordelost in bolečina v očesu, povečano solzenje oči, meglen vid in/ali občutljivost za svetlobo. Morda boste potrebovali nujno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila GIOTRIF pri otrocih ali mladostnikih ni priporočljiva. Zdravila ne dajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo GIOTRIF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi zeliščna zdravila in zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

Navedena zdravila lahko zvišajo raven zdravila GIOTRIF v krvi in s tem nevarnost neželenih učinkov zdravila, če jih jemljete pred zdravilom GIOTRIF. Zato jih je treba vzeti s čim večjim časovnim razmikom od odmerka zdravila GIOTRIF. To pomeni, najbolje 6 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje dvakrat na dan) ali 12 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje enkrat na dan) od jemanja zdravila GIOTRIF:

- ritonavir, ketokonazol (razen šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – za zdravljenje različnih oblik okužb;
- verapamil, kinidin, amiodaron – za zdravljenje bolezni srca;
- ciklosporin A, takrolimus – zdravila z učinkom na imunski sistem.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila GIOTRIF:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – za zdravljenje epileptičnih napadov;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije;
- rifampicin, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze.

Če ste negotovi glede tega, kdaj je treba vzeti ta zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo GIOTRIF lahko zviša raven drugih zdravil v krvi, med drugim (toda ne samo):

- sulfasalazina, za zdravljenje vnetja ali okužbe;
- rosuvastatina, za zniževanje ravni holesterola.

Obvestite zdravnika, preden boste našeta zdravila vzeli hkrati z zdravilom GIOTRIF.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Pazite, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne bi zanosili. Če je možno, da bi zanosili, uporabljajte med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila GIOTRIF ustrezno kontracepcijo. To je potrebno zaradi možnih škodljivih učinkov na nerojenega otroka.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj nadaljujete zdravljenje.

Če načrtujete nosečnost po tem, ko boste vzeli zadnji odmerek tega zdravila, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom, ker je možno, da se zdravilo še ne bo povsem izločilo iz telesa.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite, ker tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če opazite z zdravljenjem povezane simptome, ki poslabšajo vaš vid (npr. pordelost in/ali vnetje očesa, suho oko, solzenje, občutljivost za svetlobo) ali sposobnost za zbranost in odzivanje, je priporočljivo, da ne vozite ali uporabljate strojev, dokler neželeni učinek ne bo izginil (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).

Zdravilo GIOTRIF vsebuje laktozo

Zdravilo vsebuje sladkor laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 40 mg.

Zdravnik vam bo lahko prilagajal (povečeval ali zmanjševal) odmerek, kar bo odvisno od tega, kako dobro boste prenašali to zdravilo.

Kdaj jemati zdravilo GIOTRIF

- Pomembno je, da vzamete to zdravilo brez hrane.
- Zdravilo vzemite najmanj eno uro pred jedjo ali,
- če ste že jedli, počakajte vsaj 3 ure, preden boste vzeli zdravilo.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno enakem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- Tablet ne lomite, žvečite ali drobite.
- Tableto pogoltnite celo s kozarcem negazirane vode.

Zdravilo GIOTRIF je treba jemati skozi usta. Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v kozarcu negazirane vode. Ne uporabljajte drugih tekočin. Tableto spustite v vodo, ne smete je drobiti, pustite jo raztapljati do 15 minut in občasno premešajte, dokler ne bo razpadla na zelo majhne delce. Tekočino takoj popijte. Nato kozarec ponovno napolnite z vodo in tudi to popijte, da boste zaužili vse zdravilo.

Če ne morete požirati in imate nameščeno želodčno sondo, lahko zdravnik predlaga dajanje zdravila skozi sondo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila GIOTRIF, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Izkusite lahko izrazitejša neželena učinka, zato lahko zdravnik vaše zdravljenje prekine in uvede podporno zdravstveno oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo GIOTRIF

- Če je do naslednjega rednega odmerka več kot 8 ur, vzemite izpuščeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je naslednji redni odmerek predviden znotraj osmih ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Naslednje tablete jemljite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat namesto ene), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo GIOTRIF

Tega zdravila ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Pomembno je, da vzamete zdravilo vsak dan, dokler vam ga zdravnik predpisuje. Če zdravila ne boste jemali, kot vam bo predpisal zdravnik, se lahko rak ponovno poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov, se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom. Zdravnik bo morda moral zdravljenje začasno prekiniti in zmanjšati odmerek zdravila ali zdravljenje trajno prekiniti:

- **Driska** (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Pri driski, ki traja dlje kot 2 dni, in pri hudi driski lahko pride do izgube tekočine (pogosto, lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), nizke ravni kalija v krvi (pogosto) in poslabšanja ledvičnega delovanja (pogosto). Drisko je možno obvladati. Ko se pojavijo prvi znaki driske, pijte veliko tekočine. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom in čim prej začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, ki ga morate imeti vnaprej pripravljenega, še preden boste začeli jemati zdravilo GIOTRIF.
- **Kožni izpuščaj** (zelo pogost).
Pri izpuščaju je pomembno zgodnje zdravljenje. Če opazite izpuščaj, obvestite svojega zdravnika. Če zdravilo proti izpuščaju ni učinkovito in postaja izpuščaj resnejši (pojavit se, na primer, luščenje ali mehurjavost kože), morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ker je možno, da se bo odločil zdravljenje z zdravilom GIOTRIF ukiniti. Izpuščaj se lahko pojavi ali poslabša na delih telesa, ki so izpostavljeni soncu. Priporočljivo je uporabljati sredstva za zaščito pred sončnimi žarki in zaščitna oblačila.

Vnetje pljuč (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) imenovano "intersticijska pljučna bolezen".
Nemudoma obvestite zdravnika o prvem pojavu zasoplosti ali nenadnemu poslabšanju zasoplosti, ki ju lahko spremljata kašelj ali vročina.
- **Draženje ali vnetje v očesu**
Pojavita se lahko draženje ali vnetje v očesu (konjunktivitis/suho oko, ki se pojavit pogosto, in keratitis, ki se pojavi občasno). Obvestite zdravnika, če se pojavijo nenadni ali napredujoči simptomi v obliki bolečine, pordelosti ali suhosti očesa.

Čim prej obvestite svojega zdravnika, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročali so tudi o sledečih drugih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rane in vnetje v ustni votlini,
- okužba nohtov,
- zmanjšan tek,
- krvavitev iz nosu,
- navzea,
- bruhanje,
- srbenje,
- suha koža.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina, pordelost, otekanje ali luščenje kože dlani in stopal;
- povečanje vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) pri preiskavi krvi,
- vnetje sluznice sečnega mehurja in pekoč občutek med odvajanjem urina ter pogosta nujna potreba po uriniranju (cistitis),
- nenormalno okušanje (disgevizija),
- bolečina v želodcu, prebavne motnje, zgaga;
- vnetje ustnic,
- zmanjšanje telesne mase,
- nahod,
- mišični krči,
- vročina,
- težave z nohti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- pretrganje želodčne ali črevesne stene (perforacija prebavil).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda mehurjavost in luščenje kože (kaže na Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, na mošnjičku in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GIOTRIF

- Učinkovina je afatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg afatiniba (v obliki dimaleata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), krospovidon tip A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotin (E132).

Izgled zdravila GIOTRIF in vsebina pakiranja

GIOTRIF 30 mg filmsko obložene tablete so temno modre in okrogle z vtisnjeno oznako "T30" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih s po 1, 2, ali 4 perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot vsebuje 7-krat 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v aluminijastem mošnjičku skupaj z vrečico s sušilnim sredstvom, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariz
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 611

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete afatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF
3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo

GIOTRIF je zdravilo, ki vsebuje učinkovino afatinib. Učinkuje tako, da zavira delovanje skupine beljakovin, ki se imenuje družina ErbB (zajema EGFR [receptor za epidermalni rastni dejavnik ali ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 in ErbB4). Te beljakovine sodelujejo pri rasti in širjenju rakavih celic in lahko nanje vplivajo spremembe (mutacije) genov, ki jih izdelujejo. Z zaviranjem delovanja teh beljakovin lahko zdravilo zavre rast in širjenje rakavih celic.

To zdravilo se uporablja samostojno za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno obliko pljučnega raka (nedrobnoceličnega pljučnega raka):

- s spremembo (mutacijo) gena za EGFR. Zdravilo GIOTRIF vam lahko predpišejo kot prvo zdravilo ali v primeru, da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita;
- ploščatoceličnega tipa, v primeru da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF

Ne jemljite zdravila GIOTRIF:

- če ste alergični na afatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste ženska, ste lažji od 50 kg ali imate težave z ledvicami. Če kar koli od naštetega velja za vas, vas bo zdravnik morda natančneje spremljal, ker so lahko neželeni učinki izrazitejši.
- če ste imeli v preteklosti pljučno vnetje (intersticijsko pljučno bolezen).
- če imate težave z jetri. Zdravnik bo morda opravil nekatere jetrne preiskave. Zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo, če imate hudo jetrno bolezen.
- če ste imeli v preteklosti težave z očmi, na primer hudo suhost oči, vnetje prozornega sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede, ki so zajele zunanji del očesa, ali če uporabljate kontaktne leče.
- če ste imeli v preteklosti težave s srcem. Zdravnik vas bo morda natančneje spremljal.

Zdravnika med zdravljenjem s tem zdravilom nemudoma obvestite:

- če se pojavi driska. Pomembno je, da se začne drisko zdraviti, ko se pojavijo prvi znaki.
- če se pojavi kožni izpuščaj. Pomembno je zgodnje zdravljenje kožnega izpuščaja.
- če se na novo pojavi ali nenadoma poslabša zadihanost, ki jo lahko spremljata kašelj ali vročina. To so lahko simptomi vnetja pljuč (intersticijske pljučne bolezni), ki je lahko življenjsko nevarno.
- če imate hudo bolečino v želodcu ali črevesju, vročino, mrzlico, vam je slabo, bruha ali občutite togost ali napihnjenost v trebuhu, saj so lahko to simptomi pretrganja želodčne ali črevesne stene ("perforacija prebavil"). Zdravnika obvestite tudi, če ste imeli v preteklosti razjede prebavil ali divertikularno bolezen ali če se sočasno zdravite z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (uporabljajo se za lajšanje bolečine in otekline) ali steroidi (uporabljajo se za vnetja in alergije), saj to lahko tveganje še poveča.
- če se pojavijo akutna ali slabšajoča se pordelost in bolečina v očesu, povečano solzenje oči, meglen vid in/ali občutljivost za svetlobo. Morda boste potrebovali nujno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila GIOTRIF pri otrocih ali mladostnikih ni priporočljiva. Zdravila ne dajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo GIOTRIF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi zeliščna zdravila in zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

Navedena zdravila lahko zvišajo raven zdravila GIOTRIF v krvi in s tem nevarnost neželenih učinkov zdravila, če jih jemljete pred zdravilom GIOTRIF. Zato jih je treba vzeti s čim večjim časovnim razmikom od odmerka zdravila GIOTRIF. To pomeni, najbolje 6 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje dvakrat na dan) ali 12 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje enkrat na dan) od jemanja zdravila GIOTRIF:

- ritonavir, ketokonazol (razen šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – za zdravljenje različnih oblik okužb;
- verapamil, kinidin, amiodaron – za zdravljenje bolezni srca;
- ciklosporin A, takrolimus – zdravila z učinkom na imunski sistem.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila GIOTRIF:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – za zdravljenje epileptičnih napadov;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije;
- rifampicin, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze.

Če ste negotovi glede tega, kdaj je treba vzeti ta zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo GIOTRIF lahko zviša raven drugih zdravil v krvi, med drugim (toda ne samo):

- sulfasalazina, za zdravljenje vnetja ali okužbe;
- rosuvastatina, za zniževanje ravni holesterola.

Obvestite zdravnika, preden boste našeta zdravila vzeli hkrati z zdravilom GIOTRIF.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Pazite, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne bi zanosili. Če je možno, da bi zanosili, uporabljajte med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila GIOTRIF ustrezno kontracepcijo. To je potrebno zaradi možnih škodljivih učinkov na nerojenega otroka.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj nadaljujete zdravljenje.

Če načrtujete nosečnost po tem, ko boste vzeli zadnji odmerek tega zdravila, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom, ker je možno, da se zdravilo še ne bo povsem izločilo iz telesa.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite, ker tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če opazite z zdravljenjem povezane simptome, ki poslabšajo vaš vid (npr. pordelost in/ali vnetje očesa, suho oko, solzenje, občutljivost za svetlobo) ali sposobnost za zbranost in odzivanje, je priporočljivo, da ne vozite ali uporabljate strojev, dokler neželeni učinek ne bo izginil (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).

Zdravilo GIOTRIF vsebuje laktozo

Zdravilo vsebuje sladkor laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 40 mg.

Zdravnik vam bo lahko prilagajal (povečeval ali zmanjševal) odmerek, kar bo odvisno od tega, kako dobro boste prenašali to zdravilo.

Kdaj jemati zdravilo GIOTRIF

- Pomembno je, da vzamete to zdravilo brez hrane.
- Zdravilo vzemite najmanj eno uro pred jedjo ali,
- če ste že jedli, počakajte vsaj 3 ure, preden boste vzeli zdravilo.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno enakem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- Tablet ne lomite, žvečite ali drobite.
- Tableto pogoltnite celo s kozarcem negazirane vode.

Zdravilo GIOTRIF je treba jemati skozi usta. Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v kozarcu negazirane vode. Ne uporabljajte drugih tekočin. Tableto spustite v vodo, ne smete je drobiti, pustite jo raztapljati do 15 minut in občasno premešajte, dokler ne bo razpadla na zelo majhne delce. Tekočino takoj popijte. Nato kozarec ponovno napolnite z vodo in tudi to popijte, da boste zaužili vse zdravilo.

Če ne morete požirati in imate nameščeno želodčno sondo, lahko zdravnik predlaga dajanje zdravila skozi sondo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila GIOTRIF, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Izkusite lahko izrazitejše neželene učinke, zato lahko zdravnik vaše zdravljenje prekine in uvede podporno zdravstveno oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo GIOTRIF

- Če je do naslednjega rednega odmerka več kot 8 ur, vzemite izpuščeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je naslednji redni odmerek predviden znotraj osmih ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Naslednje tablete jemljite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat namesto ene), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo GIOTRIF

Tega zdravila ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Pomembno je, da vzamete zdravilo vsak dan, dokler vam ga zdravnik predpisuje. Če zdravila ne boste jemali, kot vam bo predpisal zdravnik, se lahko rak ponovno poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov, se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom. Zdravnik bo morda moral zdravljenje začasno prekiniti in zmanjšati odmerek zdravila ali zdravljenje trajno prekiniti:

- **Driska** (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Pri driski, ki traja dlje kot 2 dni, in pri hudi driski lahko pride do izgube tekočine (pogosto, lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), nizke ravni kalija v krvi (pogosto) in poslabšanja ledvičnega delovanja (pogosto). Drisko je možno obvladati. Ko se pojavijo prvi znaki driske, pijte veliko tekočine. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom in čim prej začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, ki ga morate imeti vnaprej pripravljenega, še preden boste začeli jemati zdravilo GIOTRIF.
- **Kožni izpušččaj** (zelo pogost).
Pri izpušččaju je pomembno zgodnje zdravljenje. Če opazite izpušččaj, obvestite svojega zdravnika. Če zdravilo proti izpušččaju ni učinkovito in postaja izpušččaj resnejši (pojavita se, na primer, luščenje ali mehurjavost kože), morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ker je možno, da se bo odločil zdravljenje z zdravilom GIOTRIF ukiniti. Izpušččaj se lahko pojavi ali poslabša na delih telesa, ki so izpostavljeni soncu. Priporočljivo je uporabljati sredstva za zaščito pred sončnimi žarki in zaščitna oblačila.

Vnetje pljuč (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) imenovano "intersticijska pljučna bolezen".
Nemudoma obvestite zdravnika o prvem pojavu zasoplosti ali nenadnemu poslabšanju zasoplosti, ki ju lahko spremljata kašelj ali vročina.
- **Draženje ali vnetje v očesu**
Pojavita se lahko draženje ali vnetje v očesu (konjunktivitis/suho oko, ki se pojavita pogosto, in keratitis, ki se pojavi občasno). Obvestite zdravnika, če se pojavijo nenadni ali napredujoči simptomi v obliki bolečine, pordelosti ali suhosti očesa.

Čim prej obvestite svojega zdravnika, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročali so tudi o sledečih drugih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rane in vnetje v ustni votlini,
- okužba nohtov,
- zmanjšan tek,
- krvavitev iz nosu,
- navzea,
- bruhanje,
- srbenje,
- suha koža.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina, pordelost, otekanje ali luščenje kože dlani in stopal;
- povečanje vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) pri preiskavi krvi,
- vnetje sluznice sečnega mehurja in pekoč občutek med odvajanjem urina ter pogosta nujna potreba po uriniranju (cistitis),
- nenormalno okušanje (disgevizija),
- bolečina v želodcu, prebavne motnje, zgaga;
- vnetje ustnic,
- zmanjšanje telesne mase,
- nahod,
- mišični krči,
- vročina,
- težave z nohti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- pretrganje želodčne ali črevesne stene (perforacija prebavil).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda mehurjavost in luščenje kože (kaže na Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, na mošnjičku in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GIOTRIF

- Učinkovina je afatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg afatiniba (v obliki dimaleata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), krospovidon tip A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotin (E132).

Izgled zdravila GIOTRIF in vsebina pakiranja

GIOTRIF 40 mg filmsko obložene tablete so svetlo modre in okrogle z vtisnjeno oznako "T40" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih s po 1, 2, ali 4 perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot vsebuje 7-krat 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v aluminijastem mošnjičku skupaj z vrečico s sušilnim sredstvom, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariz
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 611

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete afatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF
3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GIOTRIF in za kaj ga uporabljamo

GIOTRIF je zdravilo, ki vsebuje učinkovino afatinib. Učinkuje tako, da zavira delovanje skupine beljakovin, ki se imenuje družina ErbB (zajema EGFR [receptor za epidermalni rastni dejavnik ali ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 in ErbB4). Te beljakovine sodelujejo pri rasti in širjenju rakavih celic in lahko nanje vplivajo spremembe (mutacije) genov, ki jih izdelujejo. Z zaviranjem delovanja teh beljakovin lahko zdravilo zavre rast in širjenje rakavih celic.

To zdravilo se uporablja samostojno za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno obliko pljučnega raka (nedrobnoceličnega pljučnega raka):

- s spremembo (mutacijo) gena za EGFR. Zdravilo GIOTRIF vam lahko predpišejo kot prvo zdravilo ali v primeru, da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita;
- ploščatoceličnega tipa, v primeru da predhodna kemoterapija ni bila dovolj učinkovita.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo GIOTRIF

Ne jemljite zdravila GIOTRIF:

- če ste alergični na afatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste ženska, ste lažji od 50 kg ali imate težave z ledvicami. Če kar koli od naštetega velja za vas, vas bo zdravnik morda natančneje spremljal, ker so lahko neželeni učinki izrazitejši.
- če ste imeli v preteklosti pljučno vnetje (intersticijsko pljučno bolezen).
- če imate težave z jetri. Zdravnik bo morda opravil nekatere jetrne preiskave. Zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo, če imate hudo jetrno bolezen.
- če ste imeli v preteklosti težave z očmi, na primer hudo suhost oči, vnetje prozornega sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede, ki so zajele zunanji del očesa, ali če uporabljate kontaktne leče.
- če ste imeli v preteklosti težave s srcem. Zdravnik vas bo morda natančneje spremljal.

Zdravnika med zdravljenjem s tem zdravilom nemudoma obvestite:

- če se pojavi driska. Pomembno je, da se začne drisko zdraviti, ko se pojavijo prvi znaki.
- če se pojavi kožni izpuščaj. Pomembno je zgodnje zdravljenje kožnega izpuščaja.
- če se na novo pojavi ali nenadoma poslabša zadihanost, ki jo lahko spremljata kašelj ali vročina. To so lahko simptomi vnetja pljuč (intersticijske pljučne bolezni), ki je lahko življenjsko nevarno.
- če imate hudo bolečino v želodcu ali črevesju, vročino, mrzlico, vam je slabo, bruha ali občutite togost ali napihnjenost v trebuhu, saj so lahko to simptomi pretrganja želodčne ali črevesne stene ("perforacija prebavil"). Zdravnika obvestite tudi, če ste imeli v preteklosti razjede prebavil ali divertikularno bolezen ali če se sočasno zdravite z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (uporabljajo se za lajšanje bolečine in otekline) ali steroidi (uporabljajo se za vnetja in alergije), saj to lahko tveganje še poveča.
- če se pojavijo akutna ali slabšajoča se pordelost in bolečina v očesu, povečano solzenje oči, meglen vid in/ali občutljivost za svetlobo. Morda boste potrebovali nujno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila GIOTRIF pri otrocih ali mladostnikih ni priporočljiva. Zdravila ne dajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo GIOTRIF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi zeliščna zdravila in zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

Navedena zdravila lahko zvišajo raven zdravila GIOTRIF v krvi in s tem nevarnost neželenih učinkov zdravila, če jih jemljete pred zdravilom GIOTRIF. Zato jih je treba vzeti s čim večjim časovnim razmikom od odmerka zdravila GIOTRIF. To pomeni, najbolje 6 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje dvakrat na dan) ali 12 ur (pri zdravilih, ki se jih jemlje enkrat na dan) od jemanja zdravila GIOTRIF:

- ritonavir, ketokonazol (razen šampona), itraconazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – za zdravljenje različnih oblik okužb;
- verapamil, kinidin, amiodaron – za zdravljenje bolezni srca;
- ciklosporin A, takrolimus – zdravila z učinkom na imunski sistem.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila GIOTRIF:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – za zdravljenje epileptičnih napadov;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije;
- rifampicin, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze.

Če ste negotovi glede tega, kdaj je treba vzeti ta zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo GIOTRIF lahko zviša raven drugih zdravil v krvi, med drugim (toda ne samo):

- sulfasalazina, za zdravljenje vnetja ali okužbe;
- rosuvastatina, za zniževanje ravni holesterola.

Obvestite zdravnika, preden boste našeta zdravila vzeli hkrati z zdravilom GIOTRIF.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Pazite, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne bi zanosili. Če je možno, da bi zanosili, uporabljajte med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila GIOTRIF ustrezno kontracepcijo. To je potrebno zaradi možnih škodljivih učinkov na nerojenega otroka.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj nadaljujete zdravljenje.

Če načrtujete nosečnost po tem, ko boste vzeli zadnji odmerek tega zdravila, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom, ker je možno, da se zdravilo še ne bo povsem izločilo iz telesa.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite, ker tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če opazite z zdravljenjem povezane simptome, ki poslabšajo vaš vid (npr. pordelost in/ali vnetje očesa, suho oko, solzenje, občutljivost za svetlobo) ali sposobnost za zbranost in odzivanje, je priporočljivo, da ne vozite ali uporabljate strojev, dokler neželeni učinek ne bo izginil (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).

Zdravilo GIOTRIF vsebuje laktozo

Zdravilo vsebuje sladkor laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo GIOTRIF

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 40 mg.

Zdravnik vam bo lahko prilagajal (povečeval ali zmanjševal) odmerek, kar bo odvisno od tega, kako dobro boste prenašali to zdravilo.

Kdaj jemati zdravilo GIOTRIF

- Pomembno je, da vzamete to zdravilo brez hrane.
- Zdravilo vzemite najmanj eno uro pred jedjo ali,
- če ste že jedli, počakajte vsaj 3 ure, preden boste vzeli zdravilo.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno enakem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- Tablet ne lomite, žvečite ali drobite.
- Tableto pogoltnite celo s kozarcem negazirane vode.

Zdravilo GIOTRIF je treba jemati skozi usta. Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v kozarcu negazirane vode. Ne uporabljajte drugih tekočin. Tableto spustite v vodo, ne smete je drobiti, pustite jo raztapljati do 15 minut in občasno premešajte, dokler ne bo razpadla na zelo majhne delce. Tekočino takoj popijte. Nato kozarec ponovno napolnite z vodo in tudi to popijte, da boste zaužili vse zdravilo.

Če ne morete požirati in imate nameščeno želodčno sondo, lahko zdravnik predlaga dajanje zdravila skozi sondo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila GIOTRIF, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Izkusite lahko izrazitejše neželene učinke, zato lahko zdravnik vaše zdravljenje prekine in uvede podporno zdravstveno oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo GIOTRIF

- Če je do naslednjega rednega odmerka več kot 8 ur, vzemite izpuščeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je naslednji redni odmerek predviden znotraj osmih ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Naslednje tablete jemljite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat namesto ene), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo GIOTRIF

Tega zdravila ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Pomembno je, da vzamete zdravilo vsak dan, dokler vam ga zdravnik predpisuje. Če zdravila ne boste jemali, kot vam bo predpisal zdravnik, se lahko rak ponovno poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov, se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom. Zdravnik bo morda moral zdravljenje začasno prekiniti in zmanjšati odmerek zdravila ali zdravljenje trajno prekiniti:

- **Driska** (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Pri driski, ki traja dlje kot 2 dni, in pri hudi driski lahko pride do izgube tekočine (pogosto, lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), nizke ravni kalija v krvi (pogosto) in poslabšanja ledvičnega delovanja (pogosto). Drisko je možno obvladati. Ko se pojavijo prvi znaki driske, pijte veliko tekočine. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom in čim prej začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, ki ga morate imeti vnaprej pripravljenega, še preden boste začeli jemati zdravilo GIOTRIF.
- **Kožni izpušččaj** (zelo pogost).
Pri izpušččaju je pomembno zgodnje zdravljenje. Če opazite izpušččaj, obvestite svojega zdravnika. Če zdravilo proti izpušččaju ni učinkovito in postaja izpušččaj resnejši (pojavit se, na primer, luščenje ali mehurjavost kože), morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ker je možno, da se bo odločil zdravljenje z zdravilom GIOTRIF ukiniti. Izpušččaj se lahko pojavi ali poslabša na delih telesa, ki so izpostavljeni soncu. Priporočljivo je uporabljati sredstva za zaščito pred sončnimi žarki in zaščitna oblačila.

Vnetje pljuč (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) imenovano "intersticijska pljučna bolezen".

Nemudoma obvestite zdravnika o prvem pojavu zasoplosti ali nenadnemu poslabšanju zasoplosti, ki ju lahko spremljata kašelj ali vročina.

- **Draženje ali vnetje v očesu**
Pojavita se lahko draženje ali vnetje v očesu (konjunktivitis/suho oko, ki se pojavit pogosto, in keratitis, ki se pojavi občasno). Obvestite zdravnika, če se pojavijo nenadni ali napredujoči simptomi v obliki bolečine, pordelosti ali suhosti očesa.

Čim prej obvestite svojega zdravnika, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročali so tudi o sledečih drugih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rane in vnetje v ustni votlini,
- okužba nohtov,
- zmanjšan tek,
- krvavitev iz nosu,
- navzea,
- bruhanje,
- srbenje,
- suha koža.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina, pordelost, otekanje ali luščenje kože dlani in stopal;
- povečanje vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) pri preiskavi krvi,
- vnetje sluznice sečnega mehurja in pekoč občutek med odvajanjem urina ter pogosta nujna potreba po uriniranju (cistitis),
- nenormalno okušanje (disgevzija),
- bolečina v želodcu, prebavne motnje, zgaga;
- vnetje ustnic,
- zmanjšanje telesne mase,
- nahod,
- mišični krči,
- vročina,
- težave z nohti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- pretrganje želodčne ali črevesne stene (perforacija prebavil).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda mehurjavost in luščenje kože (kaže na Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GIOTRIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, na mošnjičku in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GIOTRIF

- Učinkovina je afatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg afatiniba (v obliki dimaleata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), krospovidon tip A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), polisorbat 80 (E433), indigotin (E132).

Izgled zdravila GIOTRIF in vsebina pakiranja

GIOTRIF 50 mg filmsko obložene tablete so temno modre in ovalne z vtisnjeno oznako "T50" na eni in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na drugi strani.

GIOTRIF filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih s po 1, 2, ali 4 perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot vsebuje 7-krat 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v aluminijastem mošnjičku skupaj z vrečico s sušilnim sredstvom, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariz
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 611

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.