PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 118 mg laktoze (u obliku hidrata).

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 176 mg laktoze (u obliku hidrata).

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 235 mg laktoze (u obliku hidrata).

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 294 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
Bijela do žućkasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom “T20” na jednoj strani i logom tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
Tamnoplava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom “T30” na jednoj strani i logom tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
Svijetloplava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom “T40” na jednoj strani i logom tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
Tamnoplava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom “T50” na jednoj strani i logom tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

GIOTRIF je, u obliku monoterapije, indiciran za liječenje:
- odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC, od engl. *non-small cell lung cancer*) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) koji prethodno nisu bili liječeni TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR, od engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*);
- odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om sa skvamoznim stanicama u histološkom nalazu, koje pokazuju progresiju tijekom ili nakon kemoterapije temeljene na platini (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje GIOTRIFOM mora početi i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Potrebno je utvrditi status mutacije EGFR prije početka liječenja GIOTRIFOM (vidjeti dio 4.4).

Doziranje
Preporučena doza je 40 mg jedanput dnevno.

Ovaj lijek se uzima bez hrane. Hrana se ne smije konzumirati najmanje 3 sata prije, te najmanje 1 sat poslije uzimanja ovog lijeka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Liječenje GIOTRIFOM se nastavlja do progresije bolesti ili razvoja nepodnošljivosti kod bolesnika (vidjeti tablicu 1 u nastavku).

Povećanje doze
Povećanje doze do maksimalno 50 mg/dan može se razmotriti u bolesnika koji podnose početnu dozu od 40 mg/dan (tj. odsutnost proljeva, osipa na koži, stomatitisa i drugih nuspojava CTCAE stupnja > 1) u prvom ciklusu liječenja (21 dan za NSCLC s pozitivnom EGFR mutacijom i 28 dana za skvamozni NSCLC). Doza se ne smije povećati u bolesnika kod kojih je prethodno doza bila snižena. Maksimalna dnevna doza je 50 mg.

Prilagodba doze zbog nuspojava
Simptomatske nuspojave (npr. teški/trajni proljev ili nuspojave povezane s kožom) mogu se uspješno zbrinjavati prekidima u liječenju i snižavanjem doze ili trajnim prekidom liječenja GIOTRIFOM, kako je prikazano u tablici 1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 1: Informacije o prilagodbi doze za nuspojave

CTCAE[a] nuspojave	**Preporučeno doziranje**	
Stupanj 1 ili stupanj 2	Bez prekida[b]	Bez prilagodbe doze
Stupanj 2 (produljeno[c] ili nepodnošljivo) ili Stupanj ≥ 3	Prekid do stupnja 0/1[b]	Nastaviti sa snižavanjem doze za po 10 mg[d]

[a] NCI zajednički kriteriji terminologije za nuspojave (engl. *Common terminology Criteria for Adverse Events*)
[b] U slučaju proljeva, potrebno je odmah započeti s primjenom lijekova protiv proljeva (npr. loperamid), te nastaviti primjenu tijekom trajanja proljeva dok ne prestane mekana stolica.
[c] > 48 sati proljeva i/ili > 7 dana osipa
[d] Ako bolesnik ne može podnijeti 20 mg/dan, potrebno je razmotriti trajni prekid primjene GIOTRIFA

Ako bolesnik razvije akutne respiratorne simptome ili dođe do pogoršanja ranije prisutnih respiratornih simptoma, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja bolesti plućnog intersticija (BPI), te se u tom slučaju liječenje mora prekinuti do postavljanja dijagnoze. Ako se dijagnosticira BPI, primjena GIOTRIFA mora se trajno prekinuti, te prema potrebi započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza
U slučaju propuštene doze, ona se mora uzeti u istom danu čim se bolesnik sjeti. Međutim, ako je sljedeća doza prema režimu doziranja za manje od 8 sati, onda se propuštena doza mora preskočiti.

Primjena inhibitora P-glikoproteina (P-gp)
Ako je potrebno uzimati P-gp inhibitore, oni se moraju uzimati uz razdvojeno doziranje, tj. doza P-gp inhibitora mora se uzeti sa što je moguće duljim vremenskim razmakom od uzimanja doze GIOTRIFA. To znači po mogućnosti 6 sati (za P-gp inhibitore s doziranjem dva puta dnevno) ili 12 sati (za P-gp inhibitore s jednokratnim dnevnim doziranjem) razmaka od GIOTRIFA (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Izloženost afatinibu bila je povećana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagodbe početne doze nisu potrebne u bolesnika s blagim (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2), umjerenim (eGRF 30-59 ml/min/1,73 m^2) ili teškim (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2) oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je nadzirati bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2) i prilagoditi dozu GIOTRIFA ako se lijek ne podnosi.
Terapija lijekom GIOTRIF ne preporučuje se kod bolesnika s eGFR< 15 ml/min/1,73 m^2 ili na dijalizi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Izloženost afatinibu ne mijenja se značajno u bolesnika s blagim (Child Pugh A) ili umjerenim (Child Pugh B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Prilagodbe početne doze nisu potrebne kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Liječenje se u ovoj populaciji ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene GIOTRIFA u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju NSCLC-a.
Liječenje djece ili adolescenata lijekom GIOTRIF nije bilo potkrijepljeno kliničkim ispitivanjem provedenim u pedijatrijskih bolesnika s drugim stanjima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene.
Stoga se liječenje djece ili adolescenata ovim lijekom ne preporučuje.

Način primjene
Ovaj lijek je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom. Ako gutanje cijele tablete nije moguće, ona se može raspršiti u oko 100 ml negazirane vode za piće. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Tabletu je potrebno staviti u vodu bez drobljenja i povremeno promiješati u trajanju do 15 min, dok se ne rastopi u vrlo male čestice. Disperzija se mora popiti odmah. Čašu je potrebno isprati s oko 100 ml vode koja se također mora popiti. Disperzija se može također primijeniti putem gastrične sonde.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na afatinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa mutacije EGFR
Prilikom procjenjivanja statusa mutacije EGFR u svakog pojedinog bolesnika, važno je odabrati dobro validiranu i sigurnu metodu kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati.

Proljev
Proljev, uključujući teški proljev, prijavljen je tijekom liječenja GIOTRIFOM (vidjeti dio 4.8). Proljev

može rezultirati dehidracijom s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega, što je u rijetkim slučajevima rezultiralo smrtnim ishodima. Proljev se obično javlja unutar prva 2 tjedna liječenja. Proljev 3. stupnja najčešće se javlja u prvih 6 tjedana liječenja.

Proaktivno zbrinjavanje proljeva, uključujući odgovarajuću hidraciju u kombinaciji s lijekovima protiv proljeva, osobito tijekom prvih 6 tjedana liječenja, važno je i mora započeti s pojavom prvih znakova proljeva. U tu svrhu primjenjuju se lijekovi protiv proljeva (npr. loperamid), a prema potrebi njihova se doza povećava do najviše preporučene odobrene doze. Lijekovi protiv proljeva moraju biti lako dostupni bolesnicima tako da liječenje može početi s pojavom prvih znakova proljeva i nastaviti se do 12 sati od nestanka mekane stolice. Bolesnici s teškim proljevom mogu zahtijevati prekid i smanjenje doze ili trajni prekid liječenja GIOTRIFOM (vidjeti dio 4.2). Bolesnici koji dehidriraju mogu zahtijevati intravensku primjenu elektrolita i otopina.

Nuspojave povezane s kožom
Prijavljeni su slučajevi pojave osipa/akni kod bolesnika liječenih ovim lijekom (vidjeti dio 4.8). Općenito, osip se manifestira u obliku blagog ili umjerenog eritematoznog i akneiformnog osipa koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima koja su izložena suncu. Bolesnicima koji su izloženi suncu savjetuje se upotreba zaštitne odjeće i zaštitnih krema. Rano liječenje (kao što su sredstva za njegu kože, antibiotici) dermatoloških reakcija može olakšati liječenje GIOTRIFOM. Bolesnici s teškim kožnim reakcijama također mogu zahtijevati privremeni prekid terapije, smanjenje doze (vidjeti dio 4.2), dodatnu terapijsku intervenciju, te upućivanje specijalistu s iskustvom u zbrinjavanju ovih dermatoloških reakcija.

Prijavljeni su slučajevi buloznih, vezikuloznih i eksfolijativnih stanja kože, uključujući rijetke slučajeve koji ukazuju na Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Liječenje ovim lijekom se mora privremeno ili trajno prekinuti ako se u bolesnika razviju teška bulozna, vezikulozna ili eksfolijativna stanja (vidjeti dio 4.8).

Ženski spol, niža tjelesna težina i postojeće oštećenje funkcije bubrega
Veća izloženost afatinibu primijećena je kod bolesnica ženskog spola, bolesnika s manjom tjelesnom težinom, te bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Ovo može dovesti do povećanog rizika razvoja nuspojava, osobito proljeva, osipa/akni i stomatitisa. Preporučuje se pažljivije praćenje bolesnika s ovim rizičnim čimbenicima.

Bolest plućnog intersticija (BPI)
Prijavljeni su slučajevi BPI-a ili nuspojava sličnih BPI-u (kao što su infiltracija pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distres sindrom, alergijski alveolitis), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, kod bolesnika koji su uzimali GIOTRIF radi liječenja NSCLC-a. Nuspojave slične BPI-u prijavljene su kod 0,7% bolesnika liječenih GIOTRIFOM u svim kliničkim ispitivanjima (uključujući 0,5% bolesnika s ≥ 3 nuspojavama sličnim BPI-ju) stupnja ≥ 3 prema CTCAE. Bolesnici s anamnezom BPI-ja nisu bili ispitivani.

Potrebna je pažljiva procjena svih bolesnika s akutnim nastupom i/ili neobjašnjenim pogoršanjem plućnih simptoma (dispneja, kašalj, vrućica) kako bi se isključio BPI. Liječenje ovim lijekom mora biti prekinuto dok traju pretrage zbog tih simptoma. Ako se dijagnosticira BPI, mora se trajno prekinuti primjena GIOTRIFA, te prema potrebi započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2).

Teško oštećenje funkcije jetre
Zatajenje jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, tijekom liječenja ovim lijekom prijavljeno je kod manje od 1% bolesnika. Kod ovih bolesnika, dodatni čimbenici bili su od ranije postojeća bolest jetre i/ili komorbiditeti povezani s progresijom primarne maligne bolesti. Kod bolesnika s od ranije postojećom bolešću jetre preporučuje se periodična kontrola jetrene funkcije. U ključnim ispitivanjima porast alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) 3. stupnja primijećen je kod 2,4% (LUX-Lung 3) i 1,6% (LUX-Lung 8) bolesnika s urednim početnim vrijednostima jetrenih enzima koji su bili liječeni s 40 mg/dan. U ispitivanju LUX-Lung 3 porast ALT/AST 3. stupnja bio je za oko 3,5 puta veći kod bolesnika s patološkim početnim vrijednostima jetrenih enzima. U ispitivanju LUX-Lung 8 nije bilo porasta ALT-a/AST-a 3. stupnja kod bolesnika s

patološkim početnim vrijednostima jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Prekid doze može biti potreban kod bolesnika u kojih dođe do pogoršanja jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2). Kod bolesnika koji razviju teško oštećenje jetre tijekom primjene GIOTRIFA, mora se prekinuti liječenje.

Gastrointestinalne perforacije
Gastrointestinalne perforacije, uključujući smrtne ishode, prijavljene su u 0,2% bolesnika tijekom liječenja GIOTRIFOM u svim randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. U većini slučajeva, gastrointestinalna perforacija bila je povezana s drugim poznatim čimbenicima rizika, uključujući istodobnu primjenu lijekova poput kortikosteroida, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili antiangiogenih lijekova, anamnezu gastrointestinalne ulceracije, podležeću divertikularnu bolest, dob ili metastaze u crijevima na mjestima perforacije. U bolesnika koji tijekom uzimanja GIOTRIFA razviju gastrointestinalnu perforaciju mora se trajno prekinuti liječenje.

Keratitis
Bolesnici kod kojih se pojavi akutna upala oka ili njezino pogoršanje, suzenje, preosjetljivost na svjetlost, zamagljeni vid, bol u očima i/ili crvenilo očiju moraju se odmah uputiti oftalmologu. Ako se potvrdi dijagnoza ulceroznog keratitisa, liječenje se mora privremeno ili trajno prekinuti. Ako se dijagnosticira keratitis, potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika nastavka liječenja. Ovaj lijek se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s anamnezom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili sindroma suhog oka. Upotreba kontaktnih leća također je rizični čimbenik za razvoj keratitisa i ulceracija (vidjeti dio 4.8).

Funkcija lijevog ventrikula
Disfunkcija lijevog ventrikula povezana je s HER2 inhibicijom. Na temelju dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja, ne postoji naznaka da ovaj lijek dovodi do poremećaja srčane kontraktilnosti. Međutim, ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s abnormalnom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF) kao niti u bolesnika s pozitivnom srčanom anamnezom. Kod bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj srčanih bolesti i bolesnika sa stanjima koja mogu utjecati na LVEF, potrebno je razmotriti praćenje srčane funkcije, uključujući procjenu LVEF-a na početku i tijekom liječenja. Kod bolesnika koji razviju značajne srčane znakove/simptome tijekom liječenja, potrebno je razmotriti praćenje srčane funkcije, uključujući procjenu LVEF-a.

Kod bolesnika s ejekcijskom frakcijom ispod donje granice normale ustanove, potrebno je razmotriti savjetovanje s kardiologom kao i privremeni ili trajni prekid liječenja.

Interakcije s P-glikoproteinom (P-gp interakcije)
Istodobno liječenje snažnim P-gp induktorima može smanjiti izloženost afatinibu (vidjeti dio 4.5).

Laktoza
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednom bolešću nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa sustavima prijenosnika lijekova

Učinci P-gp inhibitora i inhibitora proteina za rezistenciju na rak dojke (BCRP) na afatinib
In vitro ispitivanja pokazala su da je afatinib supstrat P-gp-a i BCRP-a. Kada je primjenjivan snažan P-gp i BCRP inhibitor, ritonavir (200 mg dvaput dnevno u trajanju 3 dana) 1 sat prije jednostruke doze od 20 mg GIOTRIFA, izloženost afatinibu se povećala za 48% (površina ispod krivulje ($AUC_{0-\infty}$)) i 39% (vršne koncentracije u plazmi (C_{max})). Za razliku od toga, kada je ritonavir bio primjenjivan istodobno ili 6 sati nakon 40 mg GIOTRIFA, relativna bioraspoloživost afatiniba bila je 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) odnosno 111% ($AUC_{0-\infty}$) te 105% (C_{max}). Stoga se preporučuje primjena snažnih P-gp inhibitora (uključujući između ostaloga ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, verapamil, kinidin, takrolimus, nelfinavir, sakvinavir i amiodaron) koristeći razdvojeno doziranje, ako je moguće 6 sati ili 12 sati odvojeno od GIOTRIFA (vidjeti dio 4.2).

Učinci P-gp induktora na afatinib
Prethodno liječenje rifampicinom (600 mg jedanput dnevno u trajanju od 7 dana), snažnim induktorom P-gp-a, smanjilo je izloženost afatinibu u plazmi za 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) nakon primjene jednostruke doze od 40 mg GIOTRIFA. Snažni P-gp induktori (uključujući između ostaloga rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ili gospinu travu *(Hypericum perforatum)*) mogu smanjiti izloženost afatinibu (vidjeti dio 4.4).

Učinci afatiniba na supstrate P-gp-a
Na osnovi *in vitro* podataka, afatinib je umjereni P-gp inhibitor. Međutim, na osnovi kliničkih podataka ne smatra se vjerojatnim da će liječenje GIOTRIFOM rezultirati promjenama koncentracija drugih supstrata P-gp-a u plazmi.

Interakcije s BCRP-om
In vitro ispitivanja pokazala su da je afatinib supstrat i inhibitor prijenosnika BCRP-a. Afatinib može povećati bioraspoloživost peroralno primijenjenih supstrata BCRP-a (uključujući između ostaloga rosuvastatin i sulfasalazin).

Utjecaj hrane na afatinib
Istodobna primjena GIOTRIFA i obroka bogatog visokim udjelom masnoća rezultirala je značajnim smanjenjem izloženosti afatinibu za oko 50% C_{max},odnosno za oko 39% $AUC_{0-\infty}$. Ovaj je lijek potrebno primijeniti bez hrane (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Kao mjera opreza, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati izbjegavanje trudnoće tijekom liječenja GIOTRIFOM. Potrebno je koristiti odgovarajuće kontracepcijske metode tijekom terapije kao i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze.

Trudnoća
U mehanističkom smislu, svi lijekovi koji ciljaju EGFR mogu potencijalno izazivati oštećenja fetusa. Ispitivanja na životinjama s afatinibom ne ukazuju na izravan ili neizravan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogenost do, i uključujući, doze koje su smrtonosne za majku. Štetne promjene bile su ograničene na toksične razine doza. Međutim, sistemska izloženost postignuta kod životinja bila je ili u sličnom rasponu ili ispod vrijednosti primijećenih kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni ovog lijeka u trudnica ograničeni. Stoga, rizik u ljudi nije poznat. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom ili nakon primjene GIOTRIFA, potrebno ju je obavijestiti o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje
Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se afatinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Na osnovi spomenutog, vjerojatno je da se afatinib izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Majkama se mora savjetovati da ne doje tijekom primjene ovog lijeka.

Plodnost
Ispitivanja plodnosti u ljudi nisu provedena s afatinibom. Dostupni neklinički podaci o toksičnosti pokazali su učinke na reproduktivne organe pri višim dozama. Stoga se ne mogu isključiti štetni učinci ovog lijeka na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GIOTRIF malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja, prijavljene su nuspojave na očima (konjunktivitis, sindrom suhog oka, keratitis) kod nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8) koje mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa

strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti
Tipovi nuspojava na lijek bili su općenito povezani s EGFR inhibicijskim načinom djelovanja afatiniba. Pregled svih nuspojava prikazan je u tablici 2. Najčešće nuspojave na lijek bile su proljev i nuspojave povezane s kožom (vidjeti dio 4.4) kao i stomatitis, te paronihija (vidjeti također tablicu 3, 4 i 5). Općenito, smanjenje doze (vidjeti dio 4.2) dovelo je do pada učestalosti čestih nuspojava.

Kod bolesnika liječenih GIOTRIFOM 40 mg jedanput dnevno smanjenje doze zbog nuspojava na lijek bilo je potrebno kod 57% bolesnika u ispitivanju LUX-Lung 3 te kod 25% bolesnika u ispitivanju LUX-Lung 8. Trajni prekid liječenja bio je potreban kod 1,3% slučajeva zbog proljeva i 0% slučajeva zbog osipa/akni u ispitivanju LUX-Lung 3, odnosno 3,8% slučajeva zbog proljeva i 2% zbog osipa/akni u ispitivanju LUX-Lung 8.

Nuspojave nalik BPI-u prijavljene su kod 0,7% bolesnika liječenih afatinibom. Prijavljena su bulozna, vezikulozna i eksfolijativna stanja uključujući rijetke slučajeve koji ukazujuna Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, iako su u ovim slučajevima potencijalno postojale i druge etiologije (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava
Tablica 2 prikazuje sažeti pregled učestalosti nuspojava na lijek iz svih ispitivanja NSCLC-a te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, s dnevnim dozama GIOTRIFA od 40 mg ili 50 mg u obliku monoterapije. Za prikaz učestalosti nuspojava koristili su se sljedeći termini: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Pregled nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti

Tjelesni sustav	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**
Infekcije i infestacije	Paronihija[1]	Cistitis		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Dehidracija Hipokalijemija		
Poremećaji živčanog sustava		Disgeuzija		
Poremećaji oka		Konjunktivitis Sindrom suhog oka	Keratitis Aberantan rast trepavica	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Epistaksa	Rinoreja	Bolest plućnog intersticija	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Stomatitis[2] Mučnina Povraćanje	Dispepsija Heilitis	Pankreatitis Gastrointestinalna perforacija	
Poremećaji jetre i žuči		Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip[3] Akneiformni dermatitis[4] Pruritus[5] Suha koža[6]	Palmarnoplantarni eritrodisestezijski sindrom Poremećaji nokata[8]		Stevens-Johnsonov sindrom[7] Toksična epidermalna nekroliza[7]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazmi		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Oštećenje bubrega/ Zatajenje bubrega		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija		
Pretrage		Smanjena težina		

[1] uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju ležišta nokta
[2] uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju usta, eroziju sluznice usta, eroziju sluznice, ulceraciju sluznice
[3] uključuje skupinu termina za osip
[4] uključuje akne, pustulozne akne, akneiformni dermatitis
[5] uključuje pruritus, generalizirani pruritus
[6] uključuje suhu kožu, raspucanu kožu
[7] na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet
[8] Uključuje poremećaj nokata, oniholizu, toksičnost za nokte, onihoklaziju, urasli nokat, udubljenja na noktu, onihomadezu, promjenu boje nokta, distrofiju nokta, brazde na noktu i onihogrifozu

Opis odabranih nuspojava

Vrlo česte nuspojave na lijek u bolesnika liječenih GIOTRIFOM koje su se javile kod najmanje 10% bolesnika u ispitivanju LUX-Lung 3 i LUX-Lung 7 prikazane su u tablicama 3 i 4 prema stupnjevima Zajedničkih kriterija toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTC).

Tablica 3: Vrlo česte nuspojave na lijek u ispitivanju LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 229			**Pemetreksed/ cisplatin** N = 111		
NCI-CTC stupanj	Svaki stupanj	3	4	Svaki stupanj	3	4
Preporučeni izrazi po MedDRA-i	%	%	%	%	%	%
Infekcije i infestacije						
Paronihija[1]	57,6	11,4	0	0	0	0
Poremećaji metabolizma i prehrane						
Smanjeni apetit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja						
Epistaksa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Poremećaji probavnog sustava						
Proljev	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
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
Osip[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
Pretrage						
Smanjena težina	10,5	0	0	9,0	0	0

[1] uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju ležišta nokta
[2] uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju usta, eroziju sluznice usta, eroziju sluznice, ulceraciju sluznice
[3] uključuje skupinu termina za osip
[4] uključuje akne, pustulozne akne, akneiformni dermatitis
[5] uključuje suhu kožu, raspucanu kožu
[6] uključuje pruritus, generalizirani pruritus

Tablica 4: Vrlo česte nuspojave u ispitivanju LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 160			**Gefitinib** N = 159		
NCI-CTC stupanj	Svaki stupanj	3	4	Svaki stupanj	3	4
Preporučeni izrazi po MedDRA-i	%	%	%	%	%	%
Infekcije i infestacije						
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
Poremećaji metabolizma i prehrane						
Smanjeni apetit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokalijemija[3]	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja						
Rinoreja[4]	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaksa	18,1	0	0	8,8	0	0
Poremećaji probavnog sustava						
Proljev	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis[5]	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Mučnina	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Povraćanje	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsija	10,0	0	0	8,2	0	0
Poremećaji jetre i žuči						
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
Osip[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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						
Pireksija	13,8	0	0	6,3	0	0
Pretrage						
Smanjena težina	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

[1] uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju ležišta nokta
[2] uključuje cistitis, infekciju mokraćnog puta
[3] uključuje hipokalijemiju, smanjenu razinu kalija u krvi
[4] uključuje rinoreju, upalu nosa
[5] uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju usta, eroziju sluznice
[6] uključuje skupinu preporučenih izraza za osip
[7] uključuje pruritus, generalizirani pruritus
[8] uključuje akneiformni dermatitis, akne

Poremećaji testova jetrene funkcije
Abnormalni nalazi testova jetrene funkcije (uključujući povišene ALT i AST) primijećeni su kod bolesnika koji su uzimali GIOTRIF 40 mg. Ova povišenja uglavnom su bila prolazna, te nisu vodila do trajnog prekida liječenja. Povećanje ALT-a 2. stupnja (> 2,5 do 5,0 puta više vrijednosti od gornje granice normale [GGN]) javilo se kod < 8% bolesnika, a povećanje ALT-a 3. stupnja (> 5,0 do 20,0 puta GGN) javilo se kod < 4% bolesnika liječenih GIOTRIFOM (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava
Vrlo česte nuspojave u bolesnika liječenih GIOTRIFOM koje su se pojavile u barem 10% bolesnika u ispitivanju LUX-Lung 8 sažeto su prikazane prema stupnjevima, određenim sukladno zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za tumore (engl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC), u tablici 5.

Tablica 5: Vrlo česte nuspojave na lijek u ispitivanju LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/dan) N = 392			**Erlotinib** N = 395		
NCI-CTC stupanj	Svaki stupanj	3	4	Svaki stupanj	3	4
Preporučeni izrazi po MedDRA-i	%	%	%	%	%	%
Infekcije i infestacije						
Paronihija[1]	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Poremećaji metabolizma i prehrane						
Smanjeni apetit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Poremećaji probavnog sustava						
Proljev	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis[2]	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Mučnina	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
Osip[3]	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiformni dermatitis[4]	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* prijavljene su učestalosti za bolesnike s nuspojavama svih uzroka
[1] uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju ležišta nokta
[2] uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju usta, eroziju sluznice usta, eroziju sluznice, ulceraciju sluznice
[3] uključuje skupinu preporučenih termina za osip
[4] uključuje akne, pustulozne akne, akneiformni dermatitis

Poremećaji testova jetrene funkcije
Abnormalni nalazi testova jetrene funkcije (uključujući povišene ALT i AST) primijećeni su kod bolesnika koji su uzimali GIOTRIF 40 mg. Ova povišenja uglavnom su bila prolazna, te nisu vodila do trajnog prekida liječenja. Povećanje ALT-a 2. stupnja javilo se kod 1% bolesnika, a povećanje ALT-a 3. stupnja javilo se kod 0,8% bolesnika liječenih GIOTRIFOM (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi
Najviša doza afatiniba ispitivana na ograničenom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima faze I bila je 160 mg jedanput dnevno u trajanju 3 dana i 100 mg jedanput dnevno u trajanju 2 tjedna. Nuspojave primijećene pri ovim dozama bile su prvenstveno dermatološke (osip/akne) i gastrointestinalne (osobito proljev). Predoziranje 2 zdrava adolescenta koje je uključivalo unos 360 mg afatiniba za svakoga (kao dio unosa više vrsta lijekova) bilo je povezano s razvojem nuspojava u smislu mučnine, povraćanja, astenije, omaglice, glavobolje, abdominalne boli i povišene amilaze (< 1,5 puta GGN). Oba pojedinca su se oporavila od ovih nuspojava.

Liječenje
Ne postoji specifičan antidot za predoziranje ovim lijekom**.** U slučajevima sumnje na predoziranje, primjena GIOTRIFA se prekida te se započinje sa potpornom skrbi.

Ako je indicirano, eliminacija neapsorbiranog afatiniba može se postići izazivanjem povraćanja ili lavažom želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EB03

Mehanizam djelovanja
Afatinib je potentan i selektivan ireverzibilni blokator obitelji ErbB. Afatinib se kovalentno veže, te ireverzibilno blokira prijenos signala sa svih homo- i heterodimera koje stvaraju članovi ErbB obitelji, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4.

Farmakodinamički učinci

Aberantni ErbB prijenos signala koji pokreću mutacije i/ili amplifikacija receptora, i/ili prekomjerna ekspresija liganda receptora pridonosi malignom fenotipu. Mutacija EGFR-a definira poseban molekularni podtip raka pluća.

U nekliničkim modelima bolesti s poremećajem regulacije ErbB puta, afatinib u monoterapiji učinkovito blokira prijenos signala ErbB receptora što rezultira inhibicijom rasta ili regresijom tumora. NSCLC tumori s čestim aktivirajućim mutacijama EGFR-a (Del 19, L858R), te nekoliko manje čestih mutacija EGFR-a u egzonu 18 (G719X) i egzonu 21 (L861Q) osobito su osjetljivi na liječenje afatinibom u nekliničkom i kliničkom okruženju. Ograničena neklinička i/ili klinička aktivnost primijećena je u NSCLC tumorima s insercijskim mutacijama u egzonu 20.

Stjecanje sekundarne mutacije T790M glavni je mehanizam stečene rezistencije na afatinib, a broj kopija alela koji sadrži mutaciju T790M korelira sa stupnjem rezistencije *in vitro*. Mutacija T790M je pronađena u približno 50% tumora bolesnika nakon progresije bolesti na afatinibu, za koje se kao opcija sljedeće linije liječenja mogu uzeti u obzir TK inhibitori EGFR-a koji ciljaju mutaciju T790M. Pretklinički su predloženi drugi potencijalni mehanizmi rezistencije na afatinib, dok je klinički uočena amplifikacija MET gena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

GIOTRIF kod bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) s EGFR mutacijama

LUX-Lung 3
U prvoj liniji, djelotvornost i sigurnost GIOTRIFA ocjenjivani su kod bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om (stadij IIIB ili IV) pozitivnim na EGFR mutaciju u sklopu globalnog, randomiziranog, multicentričnog, otvorenog ispitivanja. Bolesnici su provjereni na prisutnost 29 različitih EGFR mutacija uz upotrebu metode temeljene na lančanoj reakciji polimeraze (PCR) (*TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd*). Bolesnici su bili randomizirani (2:1) u grupu liječenu GIOTRIFOM 40 mg jedanput dnevno ili do 6 ciklusa pemetreksed/cisplatina. Među randomiziranim bolesnicima, 65% bile su žene, medijan dobi bio je 61 godina, početno ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 (39%) ili 1 (61%), 26% bili su bijelci i 72% Azijci. 89% bolesnika imalo je česte EGFR mutacije (Del 19 ili L858R).

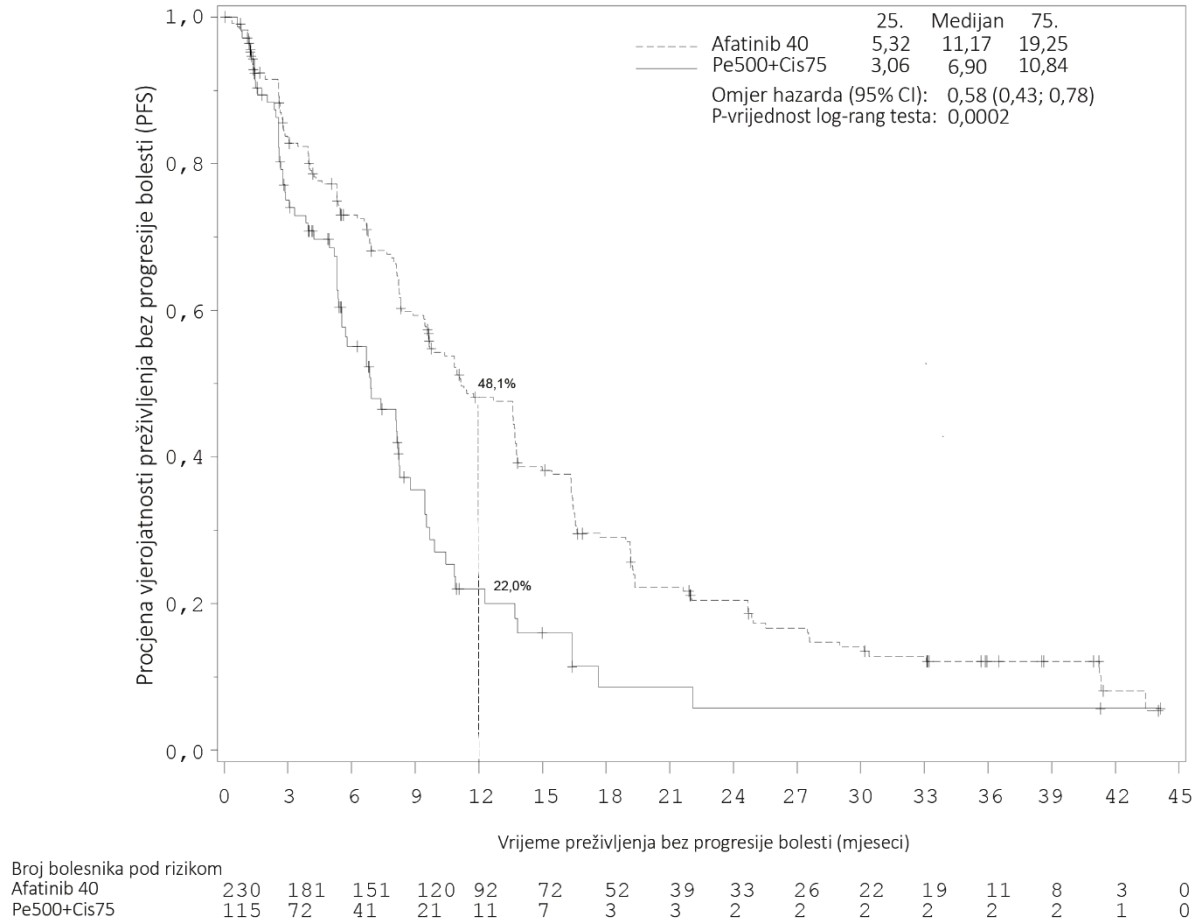
Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) na temelju nezavisne procjene; sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje i stopu objektivnog odgovora. U vrijeme analize, 14. studenog 2013., u 176 bolesnika (76,5%) iz skupine u kojoj se primjenjivao afatinib te u 70 bolesnika (60,9%) iz skupine u kojoj se primjenjivala kemoterapija došlo je do događaja koji se mogao uključiti u PFS analizu, tj. do progresije bolesti prema središnjoj nezavisnoj procjeni ili smrti. Rezultati djelotvornosti prikazani su na slici 1, tablicama 6 i 7.

LUX-Lung 6
Djelotvornost i sigurnost GIOTRIFA u bolesnika azijskog podrijetla s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća stadija IIIB/IV i pozitivnim na EGFR mutaciju ocjenjivani su u

sklopu randomiziranog, multicentričnog, otvorenog ispitivanja. Slično kao u ispitivanju LUX-Lung 3, bolesnici s prethodno neliječenim NSCLC-om ispitani su na prisutnost EGFR mutacija pomoću testa TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Među randomiziranim bolesnicima, 65% bile su žene, medijan dobi bio je 58 godina, a svi su bolesnici bili azijskog etničkog podrijetla. Bolesnici s čestim EGFR mutacijama činili su 89% populacije u ispitivanju.

Primarna mjera ishoda bio je PFS na temelju središnje nezavisne procjene; sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR).
Oba ispitivanja pokazala su značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika pozitivnih na EGFR mutaciju i liječenih GIOTRIFOM u usporedbi s kemoterapijom. Rezultati djelotvornosti sažeti su na slici 1 (LUX-Lung 3) i u tablicama 6 i 7 (LUX-Lung 3 i 6). Tablica 7 pokazuje ishode u podskupinama bolesnika s dvjema čestim EGFR mutacijama – Del 19 i L858R.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za PFS na temelju nezavisne procjene po liječenim skupinama u ispitivanju LUX-Lung 3 (Ukupna populacija)



Tablica 6: Rezultati djelotvornosti GIOTRIFA naspram kombinacije pemetreksed/cisplatin (LUX-Lung 3) i gemcitabin/cisplatin (LUX -Lung 6) (nezavisna procjena).

	LUX-Lung 3		**LUX-Lung 6**	
	GIOTRIF (N = 230)	**Pemetreksed/ cisplatin** (N = 115)	**GIOTRIF** (N = 242)	**Gemcitabin/ cisplatin** (N = 122)
Preživljenje bez progresije Mjeseci (medijan)	11,2	6,9	11,0	5,6
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-vrijednost[1]	0,0002		< 0,0001	
1-godišnja stopa PFS-a	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Stopa objektivnog odgovora (CR+PR)[2]	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Omjer izgleda (OR) (95%CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-vrijednost[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS) Mjeseci (medijan)	28,2	28,2	23,1	23,5
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-vrijednost[1]	0,3850		0,6137	

[1] p-vrijednost za PFS/OS temeljena na stratificiranom *log-rank* testu; p-vrijednost za stopu objektivnog odgovora temeljena na logističkoj regresiji

[2] CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti za PFS i OS za GIOTRIF naspram kombinacije pemetreksed/cisplatin (LUX-Lung 3) i gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) u prethodno definiranim podskupinama prema EGFR mutacijama Del 19 i L858R (nezavisna procjena)

	LUX-Lung 3		**LUX-Lung 6**	
Del 19	**GIOTRIF** (N = 112)	**Pemetreksed/ cisplatin** (N = 57)	**GIOTRIF** (N = 124)	**Gemcitabin/ cisplatin** (N = 62)
Preživljenje bez progresije Mjeseci (medijan)	13,8	5,6	13,1	5,6
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-vrijednost[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS) Mjeseci (medijan)	33,3	21,1	31,4	18,4
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-vrijednost[1]	0,0015		0,0229	
L858R	**GIOTRIF** (N = 91)	**Pemetreksed/ cisplatin** (N = 47)	**GIOTRIF** (N = 92)	**Gemcitabin/ cisplatin** (N = 46)
Preživljenje bez progresije Mjeseci (medijan)	10,8	8,1	9,6	5,6
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-vrijednost[1]	0,2191		< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS) Mjeseci (medijan)	27,6	40,3	19,6	24,3
Omjer hazarda (HR) (95%CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-vrijednost[1]	0,2919		0,3432	

[1] p-vrijednost za PFS/OS temeljena na stratificiranom *log-rank* testu

U prethodno definiranoj podskupini čestih mutacija (kombinirane Del 19 i L858R) za GIOTRIF i kemoterapiju, medijan PFS-a je bio 13,6 mjeseci naspram 6,9 mjeseci (HR 0,48; 95% CI 0,35 - 0,66; p < 0,0001; N = 307) u ispitivanju LUX-Lung 3, odnosno 11,0 mjeseci naspram 5,6 mjeseci (HR 0,24; 95% CI 0,17 - 0,35; p < 0,0001; N = 324) u ispitivanju LUX-Lung 6.

Korist u PFS-u bila je popraćena poboljšanjem simptoma izazvanih bolešću, te odgodom vremena do pogoršanja (vidjeti tablicu 8). Srednji rezultati tijekom vremena za ukupnu kvalitetu života, opći zdravstveni status te fizičko, kognitivno, društveno i emocionalno funkcioniranje i funkcioniranje u socijalnim ulogama bili su značajno bolji u skupini na GIOTRIFU.

Tablica 8: Ishodi simptoma za GIOTRIF naspram kemoterapije u ispitivanjima LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Kašalj	**Dispneja**	**Bol**
% bolesnika u kojih je došlo do poboljšanja [a]	67% naspram 60%; p = 0,2133	65% naspram 50%; p = 0,0078	60% naspram 48%; p = 0,0427
Odgoda medijana vremena do pogoršanja (mjeseci) [a,b]	27,0 naspram 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 naspram 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 naspram 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Kašalj	**Dispneja**	**Bol**
% bolesnika u kojih je došlo do poboljšanja [a]	76% naspram 55%; p = 0,0003	71% naspram 48%; p < 0,0001	65% naspram 47%; p = 0,0017
Odgoda medijana vremena do pogoršanja (mjeseci) [a,b]	31,1 naspram 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 naspram 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 naspram 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

[a] vrijednosti predstavljene za GIOTRIF naspram kemoterapije; p-vrijednost temeljena na logističkoj regresiji
[b] p-vrijednost za vrijeme do pogoršanja temeljena na stratificiranom *log-rank* testu

LUX-Lung 2
LUX-Lung 2 bilo je ispitivanje faze II provedeno na jednoj skupini od 129 bolesnika s adenokarcinomom pluća stadija IIIB ili IV i EGFR mutacijama koji prethodno nisu bili liječeni EGFR TKI-jem . Bolesnici su terapiju primali kao prvu liniju (N = 61) ili drugu liniju (N = 68) (tj. nakon neuspjeha 1 prethodne linije kemoterapije). Kod 61 bolesnika liječenog u prvoj liniji, potvrđeni ORR bio je 65,6%, a DCR 86,9% na temelju nezavisne procjene. Medijan PFS-a bio je 12,0 mjeseci na temelju nezavisne procjene. Djelotvornost je bila približno jednako velika u skupini bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju (N = 68; ORR 57,4%; PFS na temelju nezavisne procjene 8 mjeseci). Ažurirani medijan OS-a u prvoj liniji bio je 31,7 mjeseci, a u drugoj 23,6 mjeseca.

LUX-Lung 7
LUX-Lung 7 je randomizirano, globalno, otvoreno ispitivanje faze IIb koje je istraživalo djelotvornost i sigurnost primjene GIOTRIFA u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća (stadij IIIB ili IV) s EGFR mutacijama. U bolesnika je napravljen probir za prisutnost aktivirajućih EGFR mutacija (Del 19 i/ili L858R) pomoću PCR kompleta TheraScreen® EGFR RGQ, Qiagen Manchester Ltd. Bolesnici (N = 319) su bili randomizirani (1:1) na primanje GIOTRIFA® 40 mg peroralno jedanput dnevno (N = 160) ili gefitiniba 250 mg peroralno jedanput dnevno (N = 159). Randomizacija je bila stratificirana sukladno statusu EGFR mutacije (Del 19; L858R) i prisutnosti metastaza u mozgu (da; ne).

Među randomiziranim bolesnicima, 62% bile su žene, medijan dobi bio je 63 godine, 16% bolesnika je imalo metastaze u mozgu, početno funkcionalno stanje ECOG bilo je 0 (31%) ili 1 (69%), 57% bili su Azijci, a 43% neazijci. Bolesnici su imali uzorak tumora s mutacijom EGFR kategoriziranom bilo kao delecija egzona 19 (58%) ili kao supstitucije L858R u egzonu 21 (42%).

Koprimarne mjere ishoda uključivale su PFS na temelju nezavisne procjene i OS. Sekundarne mjere ishoda uključivale su ORR i DCR. GIOTRIF je značajno poboljšao PFS i ORR u bolesnika s EGFR mutacijom u usporedbi s gefitinibom. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 9.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti primjene GIOTRIFA naspram gefitiniba (LUX-Lung 7) na temelju primarne analize iz kolovoza 2015.

	GIOTRIF (N = 160)	**Gefitinib** (N = 159)	**Omjer hazarda (HR)/ Omjer izgleda (OR)** (95%CI) **p-vrijednost[2]**
Medijan PFS-a (mjeseci), ukupna populacija ispitivanja	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-mjesečna stopa PFS-a	27%	15%	
24-mjesečna stopa PFS-a	18%	8%	
Medijan OS-a (mjeseci)[1], ukupna populacija ispitivanja	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Živi u 18. mjesecu	71%	67%	
Živi u 24. mjesecu	61%	51%	
Stopa objektivnog odgovora (CR+PR)[3]	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

[1] OS rezultati temeljeni na primarnoj analizi ukupnog preživljenja iz travnja 2016. pri stopama događaja od 109 (68,1%) i 117 (73,6%) u skupinama liječenim GIOTRIFOM odnosno gefitinibom

[2] p-vrijednost za PFS/OS na temelju stratificiranog log-rank testa; p-vrijednost za stopu objektivnog odgovora na temelju stratificirane logističke regresije

[3] CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor

Omjer hazarda (HR) za PFS za bolesnike s mutacijama DEL 19 i mutacijama L858R bio je 0,76 (95% CI [0,55; 1,06]; p = 0,1071) i 0,71 (95% CI [0,47; 1,06]; p = 0,0856) za afatinib naspram gefitiniba.

Analiza djelotvornosti GIOTRIFA u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni EGFR TKI-jem, a čiji su tumori imali manje česte mutacije EGFR-a (LUX-Lung 2, -3 i -6)
U tri klinička ispitivanja GIOTRIFA s prospektivnom genotipizacijom tumora (ispitivanja faze 3 LUX-Lung 3 i -6 te ispitivanje faze 2 LUX-Lung 2 provedeno u jednoj skupini), provedena je analiza podataka u ukupno 75 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni EGFR TKI-jem, a imali su uznapredovali (stadij IIIb-IV) adenokarcinom pluća s manje čestim mutacijama EGFR-a, koje su bile definirane kao sve mutacije osim mutacija Del 19 i L858R. Bolesnici su bili liječeni GIOTRIFOM 40 mg (sva tri ispitivanja) ili 50 mg (LUX-Lung 2) peroralno jedanput dnevno.

U bolesnika s tumorima koji su imali supstitucijsku mutaciju G719X (N = 18), L861Q (N = 16) ili S768I (N = 8), potvrđeni ORR iznosio je 72,2%, 56,3% odnosno 75,0%, a medijan trajanja odgovora bio je 13,2 mjeseca, 12,9 mjeseci odnosno 26,3 mjeseca.

U bolesnika čiji su tumori nosili insercije u egzonu 20 (N = 23) potvrđeni ORR iznosio je 8,7%, a medijan trajanja odgovora iznosio je 7,1 mjesec. U bolesnika čiji su tumori nosili *de-novo* mutacije T790M (N = 14) potvrđeni ORR iznosio je 14,3%, a medijan trajanja odgovora bio je 8,3 mjeseca.

GIOTRIF kod bolesnika s NSCLC sa skvamoznim stanicama u histološkom nalazu

Djelotvornost i sigurnost GIOTRIFA kao druge linije liječenja za bolesnike s uznapredovalim NSCLC sa skvamoznim stanicama u histološkom nalazu istraženi su u randomiziranom otvorenom globalnom ispitivanju faze III LUX-Lung 8. Bolesnici koji su primili najmanje 4 ciklusa terapije temeljene na platini u prvoj liniji liječenja, randomizirani su potom 1:1 na dnevnu dozu GIOTRIFA 40 mg ili erlotiniba 150 mg do progresije bolesti. Randomizacija je stratificirana prema rasi (istočni Azijci naspram neistočnih Azijaca). Primarna mjera ishoda bila je PFS; OS je bila ključna sekundarna mjera ishoda. Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su ORR, DCR, promjenu u veličini tumora i HRQOL.

Od 795 randomiziranih bolesnika, većina su bili muškarci (84%), bijelci (73%), aktivni ili bivši pušači (95%) s početnim funkcionalnim stanjem ECOG 1 (67%) i ECOG 0 (33%).
Druga linija GIOTRIFA značajno je poboljšala PFS i OS bolesnika sa skvamoznim NSCLC-om u usporedbi s erlotinibom. Na slici 2 i u tablici 10 sažeti su rezultati djelotvornosti u trenutku primarne analize ukupnog preživljenja koja je uključivala sve randomizirane bolesnike.

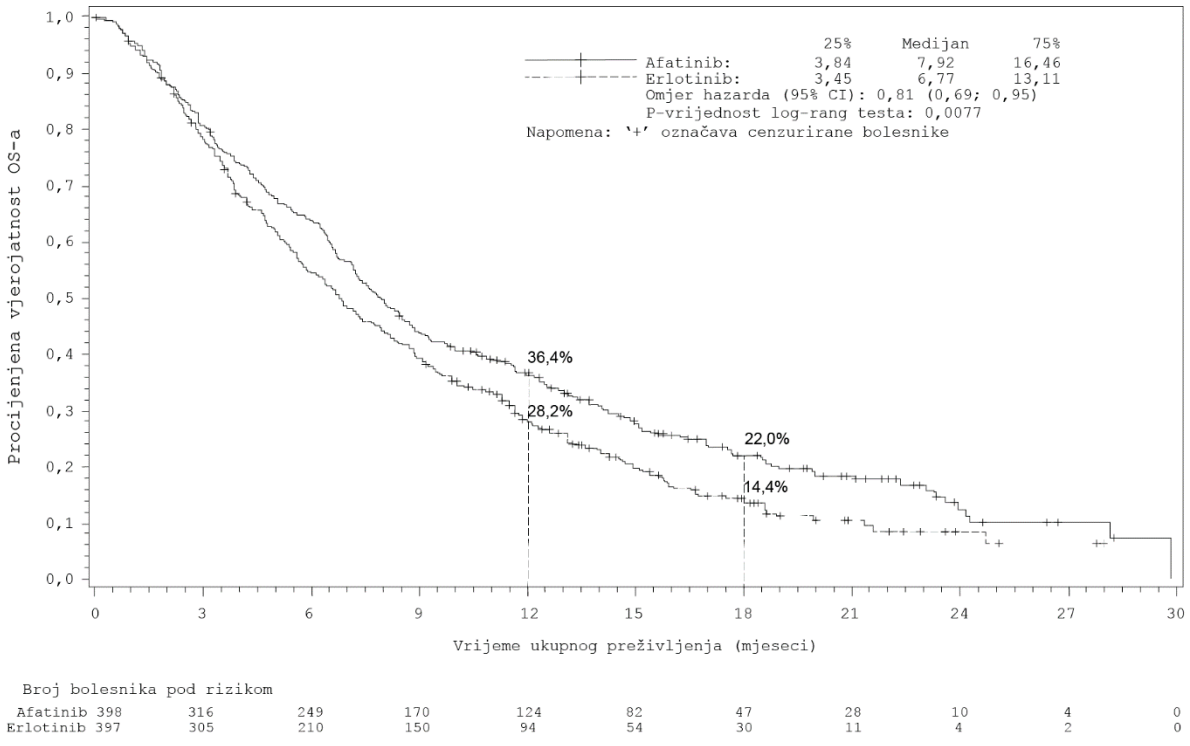
Tablica 10: Rezultati djelotvornosti za GIOTRIF naspram erlotiniba u ispitivanju LUX-LUNG 8 na temelju primarne analize ukupnog preživljenja koja je uključivala sve randomizirane bolesnike

	GIOTRIF (N = 398)	**Erlotinib** (n = 397)	**Omjer hazarda (HR)/ Omjer izgleda (OR)** (95% CI)	**p-vrijednost[2]**
Preživljenje bez progresije (PFS) Mjeseci (medijan)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
Ukupno preživljenje (OS) Mjeseci (medijan)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Živi u 12.-tom mjesecu	36,4%	28,2%		
Živi u 18.-tom mjesecu	22,0%	14,4%		
Stopa objektivnog odgovora (CR+PR)[1]	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Trajanje odgovora Mjeseci (medijan)	7,29	3,71		

[1] CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor
[2] p-vrijednost za PFS/OS temeljena na stratificiranom *log-rank* testu; p-vrijednost za stopu objektivnog odgovora temeljena na logističkoj regresiji

Omjer hazarda za ukupno preživljenje u bolesnika u dobi ispod 65 godina bio je 0,68 (95% CI 0,55; 0,85), a u bolesnika starih 65 godina i više bio je 0,95 (95% CI 0,76; 1,19).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja OS-a prema ispitivanoj skupini u ispitivanju LUX-Lung 8



Korist u PFS-u bila je popraćena poboljšanjem simptoma izazvanih bolešću, te odgodom vremena do pogoršanja (vidjeti tablicu 11).

Tablica 11: Ishodi vezani uz simptome za GIOTRIF naspram erlotiniba u ispitivanju LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Kašalj	**Dispneja**	**Bol**
% bolesnika s poboljšanjem[a,c]	43% naspram 35%; p = 0,0294	51% naspram 44%; p = 0,0605	40% naspram 39%; p = 0,7752
Odgoda vremena do pogoršanja (mjeseci)[b,c]	4,5 naspram 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 naspram 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 naspram 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

[a] vrijednosti predstavljene za GIOTRIF naspram erlotiniba; p-vrijednost temeljena na logističkoj regresiji
[b] p-vrijednost za vrijeme do pogoršanja temeljena na stratificiranom *log-rank* testu
[c] p-vrijednosti nisu bile prilagođene za višestruke usporedbe

Djelotvornost u EGFR negativnih tumora nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka GIOTRIF u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju NSCLC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Međutim, provedeno je ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s drugim stanjima.

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze I/II s povećanjem doze ocijenilo je sigurnost i djelotvornost GIOTRIFA u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina s rekurentnim/refraktornim neuroektodermalnim tumorima, rabdomiosarkomima i/ili drugim solidnim tumorima s poznatim poremećajem regulacije ErbB puta bez obzira na histološki tip tumora. U dijelu ispitivanja koji se odnosio na određivanje doze ukupno je bilo liječeno 17 bolesnika. U produžetku ispitivanja radi određivanja maksimalne podnošljive doze (engl. *maximum tolerated dose*, MTD), 39 bolesnika odabranih prema biomarkerima za poremećaj regulacije ErbB puta primilo je GIOTRIF u dozi od 18 mg/m² na dan. U tom produžetku ispitivanja, objektivni odgovori nisu bili opaženi u 38 bolesnika, uključujući 6 bolesnika s refraktornim gliomom visokog stupnja (engl. *high grade glioma*, HGG), 4 bolesnika s difuznim intrinzičnim pontinskim gliomom (DIPG), 8 bolesnika s ependimomom i 20 bolesnika s drugim histološkim tipovima tumora. U jednog je bolesnika s neuralno-glijalnim tumorom mozga i fuzijom gena CLIP2-EGFR potvrđen djelomični odgovor (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Profil nuspojava GIOTRIFA u pedijatrijskih bolesnika podudarao se sa sigurnosnim profilom viđenim u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon oralne primjene GIOTRIFA, C_{max} afatiniba primijećen je oko 2 do 5 sati nakon doziranja. C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ vrijednosti povećale su se malo iznad proporcionalnih u rasponu doza od 20 mg do 50 mg GIOTRIFA. Sistemska izloženost afatinibu je smanjena za 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$), kada se primjenjuje s obrokom s visokim udjelom masnoća u usporedbi s primjenom lijeka natašte. Temeljem populacijskih farmakokinetičkih podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja na raznim tipovima tumora, prosječno smanjenje od 26% AUC-$a_{\tau,ss}$ primijećeno je kada je hrana bila konzumirana unutar 3 sata prije ili 1 sat nakon unosa GIOTRIFA. Stoga se hrana ne smije konzumirati najmanje 3 sata prije i najmanje 1 sat poslije unosa GIOTRIFA (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Distribucija
In vitro vezanje afatiniba na proteine ljudske plazme je oko 95%. Afatinib se veže na proteine, i nekovalentno (uobičajeno vezanje na proteine) i kovalentno.

Biotransformacija
Metaboličke reakcije katalizirane enzimima imaju zanemarivu ulogu za afatinib *in vivo*. Glavni cirkulirajući metaboliti afatiniba bili su kovalentno vezani na proteine.

Eliminacija
U ljudi, izlučivanje afatiniba prvenstveno se odvija putem fecesa. Nakon primjene oralne otopine 15 mg afatiniba, 85,4% doze pronađeno je u fecesu, a 4,3% u urinu. Ishodišni spoj afatinib činio je 88% pronađene doze. Afatinib se eliminira uz efektivni poluvijek od približno 37 sati. Stoga su koncentracije afatiniba u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postignute u roku 8 dana višestrukog doziranja afatiniba, što je rezultiralo 2,77 puta ($AUC_{0-\infty}$) i 2,11 puta većom (C_{max}) akumulacijom. Terminalni poluvijek u bolesnika liječenih afatinibom duže od 6 mjeseci procijenjen je na 344 h.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Manje od 5% jednostruke doze afatiniba izlučuje se putem bubrega. Izloženost afatinibu u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega bila je uspoređena sa zdravim dobrovoljcima nakon jednostruke doze od 40 mg GIOTRIFA. Ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (n = 8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2, sukladno jednadžbi MDRD, od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) imali su izloženost 101% (C_{max}) i 122% (AUC_{0-tz}) u usporedbi s njihovim zdravim kontrolama. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n = 8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2, sukladno jednadžbi MDRD) imali su izloženost 122% (C_{max}) i 150% (AUC_{0-tz}) u usporedbi s njihovim zdravim kontrolama. Na temelju ovog ispitivanja i populacijske farmakokinetičke analize podataka proizašlih iz kliničkih ispitivanja na različitim vrstama tumora, zaključeno je da nisu potrebne prilagodbe početne doze u bolesnika s blagim (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2), umjerenim (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2) ili teškim (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2) oštećenjem funkcije bubrega, ali je bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno nadzirati (vidjeti „Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim populacijama“ u nastavku i dio 4.2). GIOTRIF nije ispitan u bolesnika s eGFR< 15 ml/min/1,73 m^2 ili na dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre
Afatinib se eliminira uglavnom putem žuči/fecesa. Pojedinci s blagim (*Child Pugh A*) ili umjerenim (*Child Pugh B*) oštećenjem funkcije jetre imali su sličnu izloženost u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima nakon jednostruke doze od 50 mg GIOTRIFA. Ovo odgovara populacijskim farmakokinetičkim podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja na raznim tipovima tumora (vidjeti “Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim populacijama” u nastavku). Ne smatra se da je potrebna prilagodba početne doze lijeka kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika afatiniba nije ispitivana na pojedincima s teškom (Child Pugh C) disfunkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim populacijama
Populacijska farmakokinetička analiza provedena je na 927 bolesnika s rakom (764 s NSCLC-om) koji su primali monoterapiju GIOTRIFOM. Nije se smatralo potrebnim prilagođavati početnu dozu niti za jednu od sljedećih testiranih varijabli.

Dob
Nije bio primijećen značajan utjecaj dobi (raspon: 28 - 87 godina) na farmakokinetiku afatiniba.

Tjelesna težina
Izloženost u plazmi ($AUC_{\tau,ss}$) povećala se za 26% kod bolesnika s 42 kg (2,5 percentila), te smanjila za 22% kod bolesnika od 95 kg (97,5 percentila) u odnosu na bolesnike s 62 kg (medijan tjelesne težine bolesnika u ukupnoj bolesničkoj populaciji).

Spol
Bolesnice su imale 15% veću izloženost u plazmi ($AUC_{\tau,ss}$, korigiran za tjelesnu težinu) nego muški bolesnici.

Rasa
Rasa nije imala utjecaj na farmakokinetiku afatiniba na osnovi analize populacijske farmakokinetike, uključujući bolesnike azijske, bjelačke i crnačke rasne skupine. Podaci o crnačkoj rasnoj skupini bili

su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega
Izloženost afatinibu umjereno se povećala sa sniženjem klirensa kreatinina (CrCL, izračunato prema Cockcroft Gaultu), tj. u bolesnika s CrCL-om od 60 ml/min ili 30 ml/min izloženost ($AUC_{\tau,ss}$) afatinibu povećala se za 13% odnosno 42%, a smanjila za 6% i 20% u bolesnika s CrCL-om od 90 ml/min odnosno 120 ml/min, u usporedbi s bolesnicima s CrCL-om od 79 ml/min (medijan CrCL bolesnika u ukupnoj analiziranoj bolesničkoj populaciji).

Oštećenje funkcije jetre
Abnormalan nalaz jetrenih enzima u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije bio u korelaciji niti s jednom značajnom promjenom u izloženosti afatinibu. Dostupni podaci za umjereno i teško oštećenje funkcije jetre bili su ograničeni.

Druge karakteristike bolesnika / drugi intrinzični faktori
Druge karakteristike bolesnika / drugi intrinzični faktori sa značajnim utjecajem na izloženost afatinibu bili su: ECOG status, vrijednosti laktat dehidrogenaze, vrijednosti alkalne fosfataze i ukupnih proteina. Važnost pojedinačnih učinaka ovih varijabli nije smatrana klinički značajnom. Pušenje u anamnezi, konzumiranje alkohola (ograničeni podaci) ili postojanje jetrenih metastaza nisu imali značajan utjecaj na farmakokinetiku afatiniba.

Pedijatrijska populacija
Nakon primjene afatiniba u dozi od 18 mg/m^2, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC i C_{max}) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina bila je usporediva s izloženošću opaženom u odraslih koji su primili 40-50 mg afatiniba (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti također dio 4.2).

Druge informacije o interakcijama s lijekovima

Interakcije sa sustavima prijenosnika za unos lijeka u stanicu
In vitro podaci su pokazali da se interakcije lijekova s afatinibom zbog inhibicije prijenosnika OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, i OCT3 ne smatraju vjerojatnima.

Interakcije s enzimima citokroma P450 (CYP)
U ljudi je pronađeno da reakcije katalizirane enzimima imaju zanemarivu ulogu za metabolizam afatiniba. Oko 2% doze afatiniba metabolizirano je putem FMO3, a N-demetilacija ovisna o CYP3A4 bila je preniska da bi se dobio kvantitativni rezultat. Afatinib nije inhibitor ili induktor enzima CYP-a. Stoga se ne smatra da ovaj lijek ima interakcije s drugim lijekovima koji moduliraju ili se metaboliziraju putem enzima CYP-a.

Učinak inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze 1A1 (UGT1A1) na afatinib
In vitro podaci pokazali su da se interakcije lijekova s afatinibom zbog inhibicije UGT1A1 ne smatraju vjerojatnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena jednostruke doze na miševima i štakorima pokazala je niski potencijal akutne toksičnosti afatiniba. U ispitivanjima s ponovljenim oralnim dozama na štakorima u trajanju do 26 tjedana ili na patuljastim svinjama u trajanju od 52 tjedana glavni učinci bili su opaženi na koži (kožne promjene, atrofija epitela i folikulitis kod štakora), u gastrointestinalnom traktu (proljev, erozije želuca, atrofija epitela kod štakora i patuljastih svinja) i bubrezima (papilarna nekroza kod štakora). Ovisno o nalazu, spomenute su se promjene pojavile pri izloženosti manjoj, u rasponu ili većoj od klinički značajnih vrijednosti. Nadalje, u raznim organima primijećena je farmakodinamički posredovana atrofija epitela u obje vrste.

Reproduktivna toksičnost
Na osnovi mehanizma djelovanja, svi lijekovi koji ciljaju EGFR, uključujući GIOTRIF, imaju

potencijal izazivanja oštećenja fetusa. Ispitivanja embriofetalnog razvoja provedena s afatinibom nisu otkrila znakove teratogenosti. Ukupna sistemska izloženost (AUC) bila je ili malo iznad (2,2 puta kod štakora) ili ispod (0,3 puta kod kunića) u usporedbi s vrijednostima u bolesnika.

Oralno primijenjen radioaktivno obilježeni afatinib izlučen je 11. dan dojenja u mlijeku ženki štakora.

Ispitivanja plodnosti na muškim i ženskim štakorima do maksimalno podnošene doze nisu otkrila značajan utjecaj na plodnost. Ukupna sistemska izloženost (AUC_{0-24}) kod mužjaka i ženki štakora bila je ili u rasponu ili manja od iste primijećene u bolesnika (1,3 puta odnosno 0,51 puta).
Ispitivanje na štakorima do maksimalno podnošene doze nije otkrilo značajan utjecaj na pre-/postnatalni razvoj. Najviša ukupna sistemska izloženost (AUC_{0-24}) u štakorica bila je manja od one primijećene u bolesnika (0,23 puta).

Fototoksičnost
In vitro 3T3 test pokazao je da afatinib može imati fototoksičan potencijal.

Kancerogenost
Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s GIOTRIFOM.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
krospovidon (vrste A)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
polisorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 i 50 mg filmom obložene tablete
hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
polisorbat 80 (E433)
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC perforirani blister s jediničnim dozama. Jedan blister pakiran je zajedno s vrećicom u kojoj je sredstvo za sušenje u laminiranu aluminijsku vrećicu te sadrži 7 × 1 filmom obloženu tabletu. Veličine pakiranja su 7 × 1, 14 × 1 ili 28 × 1 filmom obložena tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/879/007
EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (KUTIJA ZA BLISTER za 20 mg)

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GIOTRIF 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKA VREĆICA za 20 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

Boehringer Ingelheim (logo)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER za 20 mg

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 20 mg tablete
afatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (KUTIJA ZA BLISTER za 30 mg)

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GIOTRIF 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKA VREĆICA za 30 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

Boehringer Ingelheim (logo)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER za 30 mg

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 30 mg tablete
afatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (KUTIJA ZA BLISTER za 40 mg)

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GIOTRIF 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKA VREĆICA za 40 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

Boehringer Ingelheim (logo)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER za 40 mg

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 40 mg tablete
afatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (KUTIJA ZA BLISTER za 50 mg)

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GIOTRIF 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ALUMINIJSKA VREĆICA za 50 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
afatinib

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

Boehringer Ingelheim (logo)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER za 50 mg

1. NAZIV LIJEKA

GIOTRIF 50 mg tablete
afatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete
afatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF
3. Kako uzimati GIOTRIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GIOTRIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi

GIOTRIF je lijek koji sadrži djelatnu tvar afatinib. On djeluje blokiranjem aktivnosti skupine proteina koji se nazivaju ErbB obitelj (uključujući EGFR [receptor epidermalnog faktora rasta ili ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Ti su proteini uključeni u rast i širenje stanica raka, te na njih mogu utjecati promjene (mutacije) na genima koji ih proizvode. Blokiranjem aktivnosti tih proteina ovaj lijek može zaustaviti rast i širenje stanica raka.

Ovaj se lijek primjenjuje zasebno u liječenju odraslih osoba sa specifičnim tipom raka pluća (rak pluća nemalih stanica):
- koji se prepoznaje po promjeni (mutaciji) gena za EGFR. GIOTRIF Vam se može propisati kao prvo liječenje ili ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito;
- skvamoznog tipa ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF

Nemojte uzimati GIOTRIF
- ako ste alergični na afatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:
- ako ste žena, imate tjelesnu težinu manju od 50 kg ili probleme s bubrezima. Liječnik će Vas pažljivije pratiti ako imate nešto od spomenutog jer postoji mogućnost da nuspojave budu izraženije.
- ako ste u povijesti bolesti imali upalu pluća (bolest plućnog intersticija).
- ako imate problema s jetrom. Liječnik će možda učiniti testove jetrene funkcije. Liječenje ovim lijekom ne preporučuje se u slučaju teške bolesti jetre.
- ako ste do sada imali probleme s očijima, kao što su sindrom suhog oka, upala prozirnog sloja na prednjoj strani oka (rožnica) ili ranice koje zahvaćaju vanjski dio oka, ili ako koristite kontaktne leće.
- ako ste do sasda imali probleme sa srcem. Liječnik će Vas možda pažljivije pratiti.

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom primjene ovog lijeka:
- razvijete proljev. Liječenje proljeva u početnoj fazi je važno.
- razvijete osip na koži. Rano liječenje osipa na koži je važno.
- razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem i vrućicom. Ovo mogu biti simptomi upale pluća (bolest plućnog intersticija), te mogu biti opasni po život.
- imate jaku bol u želucu ili crijevima, vrućicu, zimicu, mučninu, ako povraćate ili Vam je trbuh tvrd ili nadut, jer to mogu biti simptomi puknuća stijenke želuca ili crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također recite svom liječniku ako ste u prošlosti imali čireve (vrijedove) u probavnom sustavu ili divertikularnu bolest te ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovi, primjenjuju se za ublažavanje boli i smanjenje oticanja) ili steroidnim lijekovima (primjenjuju se kod upale i alergije), jer to može povećati rizik.
- dođe do pojave ili pogoršanja crvenila i boli očiju, pojačanog suzenja, zamagljenja vida i/ili preosjetljivosti na svjetlost. To može zahtijevati hitno liječenje.

Također pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Djeca i adolescenti
GIOTRIF se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i GIOTRIF
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito ako se uzimaju prije GIOTRIFA, sljedeći lijekovi mogu povisiti vrijednosti GIOTRIFA u krvi te na taj način povećati rizik od nuspojava. Stoga se oni moraju uzimati u što većem vremenskom razmaku od GIOTRIFA. To znači po mogućnosti nakon 6 sati (za lijekove koji se uzimaju dva puta dnevno) ili 12 sati (za lijekove koji se uzimaju jednom dnevno) od primjene GIOTRIFA:
- ritonavir, ketokonazol (osim u obliku šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – primjenjuju se za liječenje različitih vrsta infekcija.
- verapamil, kinidin, amiodaron – primjenjuju se za liječenje bolesti srca.
- ciklosporin A, takrolimus – lijekovi koji utječu na imunološki sustav.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelotvornost GIOTRIFA:
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – primjenjuju se za liječenje napadaja.
- gospina trava *(Hypericum perforatum)*, biljni lijek za liječenje depresije.
- rifampicin, antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze.

Ako niste sigurni kada uzeti ove lijekove, obratite se svom liječniku.

GIOTRIF može povisiti vrijednosti drugih lijekova u krvi uključujući, između ostalog:
- sulfasalazina, primjenjuje se za liječenje upale/infekcije.
- rosuvastatina, primjenjuje se za snižavanje kolesterola.

Obavijestite liječnika prije nego što počnete uzimati te lijekove zajedno s GIOTRIFOM.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom primjene ovog lijeka. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Razlog je taj što postoji mogućnost da ovaj lijek uzrokuje oštećenja u nerođenog dijeteta.

Ako zatrudnite tijekom primjene ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će odlučiti treba li nastaviti liječenje ili ne.

Ako planirate zatrudnjeti nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka, obratite se svom liječniku za savjet, jer postoji mogućnost da Vaše tijelo još nije u potpunosti eliminiralo ovaj lijek.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom primjene ovog lijeka jer se ne može isključiti rizik za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Akoimate simptome povezane s liječenjem koji utječu na Vaš vid (npr. crvenilo i/ili nadraženost oka, sindrom suhog oka, pojačano suzenje, preosjetljivost na svjetlo) ili na Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja, preporučuje se da ne upravljate vozilima ili strojevima dok nuspojave ne nestanu (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

GIOTRIF sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži šećer koji se naziva laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati GIOTRIF

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena doza je 40 mg svaki dan.

Liječnik Vam može prilagoditi (povisiti ili sniziti) dozu ovisno o tome kako podnosite ovaj lijek.

Kada uzeti GIOTRIF
- Važno je uzeti ovaj lijek bez hrane.
- Uzmite ovaj lijek najmanje 1 sat prije jela, ili
- Ako ste već jeli, pričekajte najmanje 3 sata prije primjene ovog lijeka.
- Uzmite ovaj lijek jedanput dnevno otprilike u isto vrijeme svaki dan. Time ćete se lakše sjetiti da trebate uzeti lijek.
- Nemojte lomiti, žvakati ni drobiti tabletu.
- Progutajte tabletu cijelu s čašom obične vode.

GIOTRIF se uzima kroz usta. Ako imate probleme s gutanjem tablete, otopite je u čaši obične vode. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Ubacite tabletu u vodu bez drobljenja, te povremeno miješajte do 15 min dok se tableta ne rastopi u vrlo male čestice. Odmah popijte tekućinu. Zatim ponovno napunite čašu s vodom i popijte ju kako biste bili sigurni da je lijek uzet u cijelosti.

Ako ne možete gutati i imate gastričnu sondu, liječnik Vam može predložiti primjenu lijeka putem sonde.

Ako uzmete više GIOTRIFA nego što ste trebali
Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. Možda ćete imati pojačane nuspojave, te će liječnik možda prekinuti Vaše liječenje i primijeniti potporno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti GIOTRIF
- Ako je do sljedeće doze ostalo više od 8 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti unutar sljedećih 8 sati, preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite uzimati tablete u pravilnim intervalima na uobičajeni način.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete umjesto jedne u isto vrijeme) kako biste nadoknadili

zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati GIOTRIF
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je svakodnevno uzimati ovaj lijek, dokle god ga liječnik propisuje. Ako ne uzimate ovaj lijek prema liječničkim uputama, rak bi mogao opet narasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, GIOTRIF može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Javite se liječniku što je prije moguće ako imate neku od teških nuspojava navedenih u nastavku. U nekim slučajevima liječnik će možda trebati prekinuti liječenje i smanjiti dozu ili prekinuti liječenje:

- **Proljev** (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
  Proljev koji traje dulje od 2 dana ili teži proljev može dovesti do gubitka tekućine (često, može se javiti u do 1 na 10 osoba), niske razine kalija u krvi (često) i pogoršanja bubrežne funkcije (često). Proljev se može liječiti. Na prve znakove proljeva, pijte mnogo tekućine. Odmah se javite liječniku te počnite s primjenom odgovarajućeg liječenja protiv proljeva što je prije moguće. Morate imati lijek protiv proljeva prije nego započnete liječenje GIOTRIFOM.

- **Osip na koži** (vrlo često).
  Osip je važno rano započeti liječiti. Obavijestite liječnika ako se pojavi osip. Ako liječenje osipa ne djeluje i osip postaje sve teži (na primjer, koža Vam se ljušti ili dobivate mjehuriće na koži), potrebno je odmah obavijestiti liječnika jer Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje GIOTRIFOM. Osip se može javiti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Preporučuje se zaštita od sunca zaštitnom odjećom i zaštitnim kremama.

- **Upala pluća** (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba) naziva se “bolest plućnog intersticija”.
  Odmah obavijestite liječnika ako razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem ili vrućicom.

- **Nadraženost oka ili upala**
  Može doći do pojave nadraženosti ili upale oka (konjunktivitis/suho oko javlja se često, a keratitis manje često). Obavijestite liječnika ako razvijete iznenadne simptome bolesti oka, kao što su bol, crvenilo i suhoća oka.

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, javite se liječniku što je prije moguće.

Također su prijavljene sljedeće druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- ranice u ustima i upala
- infekcija nokta
- smanjeni apetit
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povraćanje
- svrbež
- suha koža

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- bol, crvenilo, oticanje ili ljuštenje kože na rukama i stopalima
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u krvnim pretragama
- upala sluznice mjehura s osjećajem pečenja tijekom mokrenja, te česta, hitna potreba za mokrenjem (cistitis)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- bol u želucu, probavne tegobe, žgaravica
- upala usana
- smanjena težina
- curenje nosa
- grčevi mišića
- vrućica
- problemi s noktima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala gušterače (pankreatitis)
- puknuće stijenke želuca ili crijeva (gastrointestinalna perforacija)
- abnormalan rast trepavica (uključujući rast u pogrešnom smjeru koji može dovesti do oštećenja površine oka)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- jako stvaranje mjehura na koži ili ljuštenje kože (ukazuje na Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GIOTRIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GIOTRIF sadrži
- Djelatna tvar je afatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), krospovidon vrste A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433).

Kako GIOTRIF izgleda i sadržaj pakiranja
GIOTRIF 20 mg filmom obložene tablete bijele su do žućkaste boje i okruglog oblika. Imaju utisnutu

oznaku “T20” na jednoj strani i logo tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 1, 2 ili 4 perforirana blistera s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 7 × 1 filmom obloženu tabletu te je pakiran u aluminijskoj vrećici zajedno s vrećicom sa sredstvom za sušenje koje se ne smije progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {**MM/GGGG**}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete
afatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF
3. Kako uzimati GIOTRIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GIOTRIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi

GIOTRIF je lijek koji sadrži djelatnu tvar afatinib. On djeluje blokiranjem aktivnosti skupine proteina koji se nazivaju ErbB obitelj (uključujući EGFR [receptor epidermalnog faktora rasta ili ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Ti su proteini uključeni u rast i širenje stanica raka, te na njih mogu utjecati promjene (mutacije) na genima koji ih proizvode. Blokiranjem aktivnosti tih proteina ovaj lijek može zaustaviti rast i širenje stanica raka.

Ovaj se lijek primjenjuje zasebno u liječenju odraslih osoba sa specifičnim tipom raka pluća (rak pluća nemalih stanica):
- koji se prepoznaje po promjeni (mutaciji) gena za EGFR. GIOTRIF Vam se može propisati kao prvo liječenje ili ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito;
- skvamoznog tipa ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF

Nemojte uzimati GIOTRIF
- ako ste alergični na afatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:
- ako ste žena, imate tjelesnu težinu manju od 50 kg ili probleme s bubrezima. Liječnik će Vas pažljivije pratiti ako imate nešto od spomenutog jer postoji mogućnost da nuspojave budu izraženije.
- ako ste u povijesti bolesti imali upalu pluća (bolest plućnog intersticija).
- ako imate problema s jetrom. Liječnik će možda učiniti testove jetrene funkcije. Liječenje ovim lijekom ne preporučuje se u slučaju teške bolesti jetre.
- ako ste do sada imali probleme s očima, kao što su sindrom suhog oka, upala prozirnog sloja na prednjoj strani oka (rožnica) ili ranice koje zahvaćaju vanjski dio oka, ili ako koristite kontaktne leće.
- ako ste do sada imali probleme sa srcem. Liječnik će Vas možda pažljivije pratiti.

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom primjene ovog lijeka:
- razvijete proljev. Liječenje proljeva u početnoj fazi je važno.
- razvijete osip na koži. Rano liječenje osipa na koži je važno.
- razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem i vrućicom. Ovo mogu biti simptomi upale pluća (bolest plućnog intersticija), te mogu biti opasni po život.
- imate jaku bol u želucu ili crijevima, vrućicu, zimicu, mučninu, ako povraćate ili Vam je trbuh tvrd ili nadut, jer to mogu biti simptomi puknuća stijenke želuca ili crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također recite svom liječniku ako ste u prošlosti imali čireve (vrijedove) u probavnom sustavu ili divertikularnu bolest te ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovi, primjenjuju se za ublažavanje boli i smanjenje oticanja) ili steroidnim lijekovima (primjenjuju se kod upale i alergije), jer to može povećati rizik.
- dođe do pojave ili pogoršanja crvenila i boli očiju, pojačanog suzenja, zamagljenja vida i/ili preosjetljivosti na svjetlost. To može zahtijevati hitno liječenje.

Također pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Djeca i adolescenti
GIOTRIF se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i GIOTRIF
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito ako se uzimaju prije GIOTRIFA, sljedeći lijekovi mogu povisiti vrijednosti GIOTRIFA u krvi te na taj način povećati rizik od nuspojava. Stoga se oni moraju uzimati u što većem vremenskom razmaku od GIOTRIFA. To znači po mogućnosti nakon 6 sati (za lijekove koji se uzimaju dva puta dnevno) ili 12 sati (za lijekove koji se uzimaju jednom dnevno) od primjene GIOTRIFA:
- ritonavir, ketokonazol (osim u obliku šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – primjenjuju se za liječenje različitih vrsta infekcija.
- verapamil, kinidin, amiodaron – primjenjuju se za liječenje bolesti srca.
- ciklosporin A, takrolimus – lijekovi koji utječu na imunološki sustav.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelotvornost GIOTRIFA:
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – primjenjuju se za liječenje napadaja.
- gospina trava *(Hypericum perforatum)*, biljni lijek za liječenje depresije.
- rifampicin, antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze.

Ako niste sigurni kada uzeti ove lijekove, obratite se svom liječniku.

GIOTRIF može povisiti vrijednosti drugih lijekova u krvi uključujući, između ostalog:
- sulfasalazina, primjenjuje se za liječenje upale/infekcije.
- rosuvastatina, primjenjuje se za snižavanje kolesterola.

Obavijestite liječnika prije nego što počnete uzimati te lijekove zajedno s GIOTRIFOM.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom primjene ovog lijeka. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Razlog je taj što postoji mogućnost da ovaj lijek uzrokuje oštećenja u nerođenog dijeteta.

Ako zatrudnite tijekom primjene ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će odlučiti treba li nastaviti liječenje ili ne.

Ako planirate zatrudnjeti nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka, obratite se svom liječniku za savjet, jer postoji mogućnost da Vaše tijelo još nije u potpunosti eliminiralo ovaj lijek.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom primjene ovog lijeka jer se ne može isključiti rizik za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako imate simptome povezane s liječenjem koji utječu na Vaš vid (npr. crvenilo i/ili nadraženost oka, sindrom suhog oka, pojačano suzenje, preosjetljivost na svjetlo) ili na Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja, preporučuje se da ne upravljate vozilima ili strojevima dok nuspojave ne nestanu (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

GIOTRIF sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži šećer koji se naziva laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati GIOTRIF

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena doza je 40 mg svaki dan.

Liječnik Vam može prilagoditi (povisiti ili sniziti) dozu ovisno o tome kako podnosite ovaj lijek.

Kada uzeti GIOTRIF
- Važno je uzeti ovaj lijek bez hrane.
- Uzmite ovaj lijek najmanje 1 sat prije jela, ili
- Ako ste već jeli, pričekajte najmanje 3 sata prije primjene ovog lijeka.
- Uzmite ovaj lijek jedanput dnevno otprilike u isto vrijeme svaki dan. Time ćete se lakše sjetiti da trebate uzeti lijek.
- Nemojte lomiti, žvakati ni drobiti tabletu.
- Progutajte tabletu cijelu s čašom obične vode.

GIOTRIF se uzima kroz usta. Ako imate probleme s gutanjem tablete, otopite je u čaši obične vode. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Ubacite tabletu u vodu bez drobljenja, te povremeno miješajte do 15 min dok se tableta ne rastopi u vrlo male čestice. Odmah popijte tekućinu. Zatim ponovno napunite čašu s vodom i popijte ju kako biste bili sigurni da je lijek uzet u cijelosti.

Ako ne možete gutati i imate gastričnu sondu, liječnik Vam može predložiti primjenu lijeka putem sonde.

Ako uzmete više GIOTRIFA nego što ste trebali
Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. Možda ćete imati pojačane nuspojave, te će liječnik možda prekinuti Vaše liječenje i primijeniti potporno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti GIOTRIF
- Ako je do sljedeće doze ostalo više od 8 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti unutar sljedećih 8 sati, preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite uzimati tablete u pravilnim intervalima na uobičajeni način.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete umjesto jedne u isto vrijeme) kako biste nadoknadili

zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati GIOTRIF
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je svakodnevno uzimati ovaj lijek, dokle god ga liječnik propisuje. Ako ne uzimate ovaj lijek prema liječničkim uputama, rak bi mogao opet narasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, GIOTRIF može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Javite se liječniku što je prije moguće ako imate neku od teških nuspojava navedenih u nastavku. U nekim slučajevima liječnik će možda trebati prekinuti liječenje i smanjiti dozu ili prekinuti liječenje:

- **Proljev** (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
  Proljev koji traje dulje od 2 dana ili teži proljev može dovesti do gubitka tekućine (često, može se javiti u do 1 na 10 osoba), niske razine kalija u krvi (često) i pogoršanja bubrežne funkcije (često). Proljev se može liječiti. Na prve znakove proljeva, pijte mnogo tekućine. Odmah se javite liječniku te počnite s primjenom odgovarajućeg liječenja protiv proljeva što je prije moguće. Morate imati lijek protiv proljeva prije nego započnete liječenje GIOTRIFOM.

- **Osip na koži** (vrlo često).
  Osip je važno rano započeti liječiti. Obavijestite liječnika ako se pojavi osip. Ako liječenje osipa ne djeluje i osip postaje sve teži (na primjer, koža Vam se ljušti ili dobivate mjehuriće na koži), potrebno je odmah obavijestiti liječnika jer Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje GIOTRIFOM. Osip se može javiti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Preporučuje se zaštita od sunca zaštitnom odjećom i zaštitnim kremama.

- **Upala pluća** (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba) naziva se “bolest plućnog intersticija”.
  Odmah obavijestite liječnika ako razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem ili vrućicom.

- **Nadraženost oka ili upala**
  Može doći do pojave nadraženosti ili upale oka (konjunktivitis/suho oko javlja se često, a keratitis manje često). Obavijestite liječnika ako razvijete iznenadne simptome bolesti oka, kao što su bol, crvenilo i suhoća oka.

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, javite se liječniku što je prije moguće.

Također su prijavljene sljedeće druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- ranice u ustima i upala
- infekcija nokta
- smanjeni apetit
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povraćanje
- svrbež
- suha koža

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- bol, crvenilo, oticanje ili ljuštenje kože na rukama i stopalima
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u krvnim pretragama
- upala sluznice mjehura s osjećajem pečenja tijekom mokrenja, te česta, hitna potreba za mokrenjem (cistitis)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- bol u želucu, probavne tegobe, žgaravica
- upala usana
- smanjena težina
- curenje nosa
- grčevi mišića
- vrućica
- problemi s noktima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala gušterače (pankreatitis)
- puknuće stijenke želuca ili crijeva (gastrointestinalna perforacija)
- abnormalan rast trepavica (uključujući rast u pogrešnom smjeru koji može dovesti do oštećenja površine oka)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- jako stvaranje mjehura na koži ili ljuštenje kože (ukazuje na Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GIOTRIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GIOTRIF sadrži
- Djelatna tvar je afatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), krospovidon vrste A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), *indigo carmine* (E132) *aluminium lake*.

Kako GIOTRIF izgleda i sadržaj pakiranja
GIOTRIF 30 mg filmom obložene tablete tamnoplave su boje i okruglog oblika. Imaju utisnutu oznaku "T30" na jednoj strani i logo tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 1, 2 ili 4 perforirana blistera s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 7 × 1 filmom obloženu tabletu te je pakiran u aluminijskoj vrećici zajedno s vrećicom sa sredstvom za sušenje koje se ne smije progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
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 Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {**MM/GGGG**}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete
afatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF
3. Kako uzimati GIOTRIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GIOTRIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi

GIOTRIF je lijek koji sadrži djelatnu tvar afatinib. On djeluje blokiranjem aktivnosti skupine proteina koji se nazivaju ErbB obitelj (uključujući EGFR [receptor epidermalnog faktora rasta ili ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Ti su proteini uključeni u rast i širenje stanica raka, te na njih mogu utjecati promjene (mutacije) na genima koji ih proizvode. Blokiranjem aktivnosti tih proteina ovaj lijek može zaustaviti rast i širenje stanica raka.

Ovaj se lijek primjenjuje zasebno u liječenju odraslih osoba sa specifičnim tipom raka pluća (rak pluća nemalih stanica):
- koji se prepoznaje po promjeni (mutaciji) gena za EGFR. GIOTRIF Vam se može propisati kao prvo liječenje ili ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito;
- skvamoznog tipa ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF

Nemojte uzimati GIOTRIF
- ako ste alergični na afatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:
- ako ste žena, imate tjelesnu težinu manju od 50 kg ili probleme s bubrezima. Liječnik će Vas pažljivije pratiti ako imate nešto od spomenutog jer postoji mogućnost da nuspojave budu izraženije.
- ako ste u povijesti bolesti imali upalu pluća (bolest plućnog intersticija).
- ako imate problema s jetrom. Liječnik će možda učiniti testove jetrene funkcije. Liječenje ovim lijekom ne preporučuje se u slučaju teške bolesti jetre.
- ako ste do sada imali probleme s očima, kao što su sindrom suhog oka, upala prozirnog sloja na prednjoj strani oka (rožnica) ili ranice koje zahvaćaju vanjski dio oka, ili ako koristite kontaktne leće.
- ako ste do sada imali probleme sa srcem. Liječnik će Vas možda pažljivije pratiti.

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom primjene ovog lijeka:
- razvijete proljev. Liječenje proljeva u početnoj fazi je važno.
- razvijete osip na koži. Rano liječenje osipa na koži je važno.
- razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem i vrućicom. Ovo mogu biti simptomi upale pluća (bolest plućnog intersticija), te mogu biti opasni po život.
- imate jaku bol u želucu ili crijevima, vrućicu, zimicu, mučninu, ako povraćate ili Vam je trbuh tvrd ili nadut, jer to mogu biti simptomi puknuća stijenke želuca ili crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također recite svom liječniku ako ste u prošlosti imali čireve (vrijedove) u probavnom sustavu ili divertikularnu bolest te ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovi, primjenjuju se za ublažavanje boli i smanjenje oticanja) ili steroidnim lijekovima (primjenjuju se kod upale i alergije), jer to može povećati rizik.
- dođe do pojave ili pogoršanja crvenila i boli očiju, pojačanog suzenja, zamagljenja vida i/ili preosjetljivosti na svjetlost. To može zahtijevati hitno liječenje.

Također pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Djeca i adolescenti
GIOTRIF se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i GIOTRIF
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito ako se uzimaju prije GIOTRIFA, sljedeći lijekovi mogu povisiti vrijednosti GIOTRIFA u krvi te na taj način povećati rizik od nuspojava. Stoga se oni moraju uzimati u što većem vremenskom razmaku od GIOTRIFA. To znači po mogućnosti nakon 6 sati (za lijekove koji se uzimaju dva puta dnevno) ili 12 sati (za lijekove koji se uzimaju jednom dnevno) od primjene GIOTRIFA:
- ritonavir, ketokonazol (osim u obliku šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – primjenjuju se za liječenje različitih vrsta infekcija.
- verapamil, kinidin, amiodaron – primjenjuju se za liječenje bolesti srca.
- ciklosporin A, takrolimus – lijekovi koji utječu na imunološki sustav.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelotvornost GIOTRIFA:
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – primjenjuju se za liječenje napadaja.
- gospina trava *(Hypericum perforatum)*, biljni lijek za liječenje depresije.
- rifampicin, antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze.

Ako niste sigurni kada uzeti ove lijekove, obratite se svom liječniku.

GIOTRIF može povisiti vrijednosti drugih lijekova u krvi uključujući, između ostalog:
- sulfasalazina, primjenjuje se za liječenje upale/infekcije.
- rosuvastatina, primjenjuje se za snižavanje kolesterola.

Obavijestite liječnika prije nego što počnete uzimati te lijekove zajedno s GIOTRIFOM.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom primjene ovog lijeka. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Razlog je taj što postoji mogućnost da ovaj lijek uzrokuje oštećenja u nerođenog dijeteta.

Ako zatrudnite tijekom primjene ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će odlučiti treba li nastaviti liječenje ili ne.

Ako planirate zatrudnjeti nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka, obratite se svom liječniku za savjet, jer postoji mogućnost da Vaše tijelo još nije u potpunosti eliminiralo ovaj lijek.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom primjene ovog lijeka jer se ne može isključiti rizik za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako imate simptome povezane s liječenjem koji utječu na Vaš vid (npr. crvenilo i/ili nadraženost oka, sindrom suhog oka, pojačano suzenje, preosjetljivost na svjetlo) ili na Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja, preporučuje se da ne upravljate vozilima ili strojevima dok nuspojave ne nestanu (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

GIOTRIF sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži šećer koji se naziva laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati GIOTRIF

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena doza je 40 mg svaki dan.

Liječnik Vam može prilagoditi (povisiti ili sniziti) dozu ovisno o tome kako podnosite ovaj lijek.

Kada uzeti GIOTRIF
- Važno je uzeti ovaj lijek bez hrane.
- Uzmite ovaj lijek najmanje 1 sat prije jela, ili
- Ako ste već jeli, pričekajte najmanje 3 sata prije primjene ovog lijeka.
- Uzmite ovaj lijek jedanput dnevno otprilike u isto vrijeme svaki dan. Time ćete se lakše sjetiti da trebate uzeti lijek.
- Nemojte lomiti, žvakati ni drobiti tabletu.
- Progutajte tabletu cijelu s čašom obične vode.

GIOTRIF se uzima kroz usta. Ako imate probleme s gutanjem tablete, otopite je u čaši obične vode. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Ubacite tabletu u vodu bez drobljenja, te povremeno miješajte do 15 min dok se tableta ne rastopi u vrlo male čestice. Odmah popijte tekućinu. Zatim ponovno napunite čašu s vodom i popijte ju kako biste bili sigurni da je lijek uzet u cijelosti.

Ako ne možete gutati i imate gastričnu sondu, liječnik Vam može predložiti primjenu lijeka putem sonde.

Ako uzmete više GIOTRIFA nego što ste trebali
Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. Možda ćete imati pojačane nuspojave, te će liječnik možda prekinuti Vaše liječenje i primijeniti potporno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti GIOTRIF
- Ako je do sljedeće doze ostalo više od 8 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti unutar sljedećih 8 sati, preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite uzimati tablete u pravilnim intervalima na uobičajeni način.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete umjesto jedne u isto vrijeme) kako biste nadoknadili

zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati GIOTRIF
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je svakodnevno uzimati ovaj lijek, dokle god ga liječnik propisuje. Ako ne uzimate ovaj lijek prema liječničkim uputama, rak bi mogao opet narasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, GIOTRIF može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Javite se liječniku što je prije moguće ako imate neku od teških nuspojava navedenih u nastavku. U nekim slučajevima liječnik će možda trebati prekinuti liječenje i smanjiti dozu ili prekinuti liječenje:

- **Proljev** (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
  Proljev koji traje dulje od 2 dana ili teži proljev može dovesti do gubitka tekućine (često, može se javiti u do 1 na 10 osoba), niske razine kalija u krvi (često) i pogoršanja bubrežne funkcije (često). Proljev se može liječiti. Na prve znakove proljeva, pijte mnogo tekućine. Odmah se javite liječniku te počnite s primjenom odgovarajućeg liječenja protiv proljeva što je prije moguće. Morate imati lijek protiv proljeva prije nego započnete liječenje GIOTRIFOM.

- **Osip na koži** (vrlo često).
  Osip je važno rano započeti liječiti. Obavijestite liječnika ako se pojavi osip. Ako liječenje osipa ne djeluje i osip postaje sve teži (na primjer, koža Vam se ljušti ili dobivate mjehuriće na koži), potrebno je odmah obavijestiti liječnika jer Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje GIOTRIFOM. Osip se može javiti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Preporučuje se zaštita od sunca zaštitnom odjećom i zaštitnim kremama.

- **Upala pluća** (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba) naziva se “bolest plućnog intersticija”.
  Odmah obavijestite liječnika ako razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem ili vrućicom.

- **Nadraženost oka ili upala**
  Može doći do pojave nadraženosti ili upale oka (konjunktivitis/suho oko javlja se često, a keratitis manje često). Obavijestite liječnika ako razvijete iznenadne simptome bolesti oka, kao što su bol, crvenilo i suhoća oka.

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, javite se liječniku što je prije moguće.

Također su prijavljene sljedeće druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- ranice u ustima i upala
- infekcija nokta
- smanjeni apetit
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povraćanje
- svrbež
- suha koža

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- bol, crvenilo, oticanje ili ljuštenje kože na rukama i stopalima
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u krvnim pretragama
- upala sluznice mjehura s osjećajem pečenja tijekom mokrenja, te česta, hitna potreba za mokrenjem (cistitis)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- bol u želucu, probavne tegobe, žgaravica
- upala usana
- smanjena težina
- curenje nosa
- grčevi mišića
- vrućica
- problemi s noktima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala gušterače (pankreatitis)
- puknuće stijenke želuca ili crijeva (gastrointestinalna perforacija)
- abnormalan rast trepavica (uključujući rast u pogrešnom smjeru koji može dovesti do oštećenja površine oka)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- jako stvaranje mjehura na koži ili ljuštenje kože (ukazuje na Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GIOTRIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GIOTRIF sadrži
- Djelatna tvar je afatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), krospovidon vrste A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), *indigo carmine* (E132) *aluminium lake*.

Kako GIOTRIF izgleda i sadržaj pakiranja
GIOTRIF 40 mg filmom obložene tablete svijetloplave su boje i okruglog oblika. Imaju utisnutu oznaku "T40" na jednoj strani i logo tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 1, 2 ili 4 perforirana blistera s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 7 × 1 filmom obloženu tabletu te je pakiran u aluminijskoj vrećici zajedno s vrećicom sa sredstvom za sušenje koje se ne smije progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {**MM/GGGG**}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete
afatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF
3. Kako uzimati GIOTRIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GIOTRIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GIOTRIF i za što se koristi

GIOTRIF je lijek koji sadrži djelatnu tvar afatinib. On djeluje blokiranjem aktivnosti skupine proteina koji se nazivaju ErbB obitelj (uključujući EGFR [receptor epidermalnog faktora rasta ili ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Ti su proteini uključeni u rast i širenje stanica raka, te na njih mogu utjecati promjene (mutacije) na genima koji ih proizvode. Blokiranjem aktivnosti tih proteina ovaj lijek može zaustaviti rast i širenje stanica raka.

Ovaj se lijek primjenjuje zasebno u liječenju odraslih osoba sa specifičnim tipom raka pluća (rak pluća nemalih stanica):
- koji se prepoznaje po promjeni (mutaciji) gena za EGFR. GIOTRIF Vam se može propisati kao prvo liječenje ili ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito;
- skvamoznog tipa ako je ranije kemoterapijsko liječenje bilo neučinkovito.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati GIOTRIF

Nemojte uzimati GIOTRIF
- ako ste alergični na afatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:
- ako ste žena, imate tjelesnu težinu manju od 50 kg ili probleme s bubrezima. Liječnik će Vas pažljivije pratiti ako imate nešto od spomenutog jer postoji mogućnost da nuspojave budu izraženije.
- ako ste u povijesti bolesti imali upalu pluća (bolest plućnog intersticija).
- ako imate problema s jetrom. Liječnik će možda učiniti testove jetrene funkcije. Liječenje ovim lijekom ne preporučuje se u slučaju teške bolesti jetre.
- ako ste do sada imali probleme s očima, kao što su sindrom suhog oka, upala prozirnog sloja na prednjoj strani oka (rožnica) ili ranice koje zahvaćaju vanjski dio oka, ili ako koristite kontaktne leće.
- Ako ste do sada imali probleme sa srcem. Liječnik će Vas možda pažljivije pratiti.

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom primjene ovog lijeka:
- razvijete proljev. Liječenje proljeva u početnoj fazi je važno.
- razvijete osip na koži. Rano liječenje osipa na koži je važno.
- razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem i vrućicom. Ovo mogu biti simptomi upale pluća (bolest plućnog intersticija), te mogu biti opasni po život.
- imate jaku bol u želucu ili crijevima, vrućicu, zimicu, mučninu, ako povraćate ili Vam je trbuh tvrd ili nadut, jer to mogu biti simptomi puknuća stijenke želuca ili crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također recite svom liječniku ako ste u prošlosti imali čireve (vrijedove) u probavnom sustavu ili divertikularnu bolest te ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovi, primjenjuju se za ublažavanje boli i smanjenje oticanja) ili steroidnim lijekovima (primjenjuju se kod upale i alergije), jer to može povećati rizik.
- dođe do pojave ili pogoršanja crvenila i boli očiju, pojačanog suzenja, zamagljenja vida i/ili preosjetljivosti na svjetlost. To može zahtijevati hitno liječenje.

Također pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Djeca i adolescenti
GIOTRIF se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i GIOTRIF
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito ako se uzimaju prije GIOTRIFA, sljedeći lijekovi mogu povisiti vrijednosti GIOTRIFA u krvi te na taj način povećati rizik od nuspojava. Stoga se oni moraju uzimati u što većem vremenskom razmaku od GIOTRIFA. To znači po mogućnosti nakon 6 sati (za lijekove koji se uzimaju dva puta dnevno) ili 12 sati (za lijekove koji se uzimaju jednom dnevno) od primjene GIOTRIFA:
- ritonavir, ketokonazol (osim u obliku šampona), itrakonazol, eritromicin, nelfinavir, sakvinavir – primjenjuju se za liječenje različitih vrsta infekcija.
- verapamil, kinidin, amiodaron – primjenjuju se za liječenje bolesti srca.
- ciklosporin A, takrolimus – lijekovi koji utječu na imunološki sustav.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelotvornost GIOTRIFA:
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – primjenjuju se za liječenje napadaja.
- gospina trava *(Hypericum perforatum)*, biljni lijek za liječenje depresije.
- rifampicin, antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze.

Ako niste sigurni kada uzeti ove lijekove, obratite se svom liječniku.

GIOTRIF može povisiti vrijednosti drugih lijekova u krvi uključujući, između ostalog:
- sulfasalazina, primjenjuje se za liječenje upale/infekcije.
- rosuvastatina, primjenjuje se za snižavanje kolesterola.

Obavijestite liječnika prije nego što počnete uzimati te lijekove zajedno s GIOTRIFOM.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom primjene ovog lijeka. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Razlog je taj što postoji mogućnost da ovaj lijek uzrokuje oštećenja u nerođenog dijeteta.

Ako zatrudnite tijekom primjene ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će odlučiti treba li nastaviti liječenje ili ne.

Ako planirate zatrudnjeti nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka, obratite se svom liječniku za savjet, jer postoji mogućnost da Vaše tijelo još nije u potpunosti eliminiralo ovaj lijek.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom primjene ovog lijeka jer se ne može isključiti rizik za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako imate simptome povezane s liječenjem koji utječu na Vaš vid (npr. crvenilo i/ili nadraženost oka, sindrom suhog oka, pojačano suzenje, preosjetljivost na svjetlo) ili na Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja, preporučuje se da ne upravljate vozilima ili strojevima dok nuspojave ne nestanu (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

GIOTRIF sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži šećer koji se naziva laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati GIOTRIF

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena doza je 40 mg svaki dan.

Liječnik Vam može prilagoditi (povisiti ili sniziti) dozu ovisno o tome kako podnosite ovaj lijek.

Kada uzeti GIOTRIF
- Važno je uzeti ovaj lijek bez hrane.
- Uzmite ovaj lijek najmanje 1 sat prije jela, ili
- Ako ste već jeli, pričekajte najmanje 3 sata prije primjene ovog lijeka.
- Uzmite ovaj lijek jedanput dnevno otprilike u isto vrijeme svaki dan. Time ćete se lakše sjetiti da trebate uzeti lijek.
- Nemojte lomiti, žvakati ni drobiti tabletu.
- Progutajte tabletu cijelu s čašom obične vode.

GIOTRIF se uzima kroz usta. Ako imate probleme s gutanjem tablete, otopite je u čaši obične vode. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Ubacite tabletu u vodu bez drobljenja, te povremeno miješajte do 15 min dok se tableta ne rastopi u vrlo male čestice. Odmah popijte tekućinu. Zatim ponovno napunite čašu s vodom i popijte ju kako biste bili sigurni da je lijek uzet u cijelosti.

Ako ne možete gutati i imate gastričnu sondu, liječnik Vam može predložiti primjenu lijeka putem sonde.

Ako uzmete više GIOTRIFA nego što ste trebali
Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. Možda ćete imati pojačane nuspojave, te će liječnik možda prekinuti Vaše liječenje i primijeniti potporno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti GIOTRIF
- Ako je do sljedeće doze ostalo više od 8 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti unutar sljedećih 8 sati, preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite uzimati tablete u pravilnim intervalima na uobičajeni način.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete umjesto jedne u isto vrijeme) kako biste nadoknadili

zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati GIOTRIF
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je svakodnevno uzimati ovaj lijek, dokle god ga liječnik propisuje. Ako ne uzimate ovaj lijek prema liječničkim uputama, rak bi mogao opet narasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, GIOTRIF može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Javite se liječniku što je prije moguće ako imate neku od teških nuspojava navedenih u nastavku. U nekim slučajevima liječnik će možda trebati prekinuti liječenje i smanjiti dozu ili prekinuti liječenje:

- **Proljev** (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
  Proljev koji traje dulje od 2 dana ili teži proljev može dovesti do gubitka tekućine (često, može se javiti u do 1 na 10 osoba), niske razine kalija u krvi (često) i pogoršanja bubrežne funkcije (često). Proljev se može liječiti. Na prve znakove proljeva, pijte mnogo tekućine. Odmah se javite liječniku te počnite s primjenom odgovarajućeg liječenja protiv proljeva što je prije moguće. Morate imati lijek protiv proljeva prije nego započnete liječenje GIOTRIFOM.

- **Osip na koži** (vrlo često).
  Osip je važno rano započeti liječiti. Obavijestite liječnika ako se pojavi osip. Ako liječenje osipa ne djeluje i osip postaje sve teži (na primjer, koža Vam se ljušti ili dobivate mjehuriće na koži), potrebno je odmah obavijestiti liječnika jer Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje GIOTRIFOM. Osip se može javiti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Preporučuje se zaštita od sunca zaštitnom odjećom i zaštitnim kremama.

- **Upala pluća** (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba) naziva se “bolest plućnog intersticija”.
  Odmah obavijestite liječnika ako razvijete novo ili iznenadno pogoršanje nedostatka zraka, moguće praćeno kašljem ili vrućicom.

- **Nadraženost oka ili upala**
  Može doći do pojave nadraženosti ili upale oka (konjunktivitis/suho oko javlja se često, a keratitis manje često). Obavijestite liječnika ako razvijete iznenadne simptome bolesti oka, kao što su bol, crvenilo i suhoća oka.

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, javite se liječniku što je prije moguće.

Također su prijavljene sljedeće druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- ranice u ustima i upala
- infekcija nokta
- smanjeni apetit
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povraćanje
- svrbež
- suha koža

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- bol, crvenilo, oticanje ili ljuštenje kože na rukama i stopalima
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u krvnim pretragama
- upala sluznice mjehura s osjećajem pečenja tijekom mokrenja, te česta, hitna potreba za mokrenjem (cistitis)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- bol u želucu, probavne tegobe, žgaravica
- upala usana
- smanjena težina
- curenje nosa
- grčevi mišića
- vrućica
- problemi s noktima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala gušterače (pankreatitis)
- puknuće stijenke želuca ili crijeva (gastrointestinalna perforacija)
- abnormalan rast trepavica (uključujući rast u pogrešnom smjeru koji može dovesti do oštećenja površine oka)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- jako stvaranje mjehura na koži ili ljuštenje kože (ukazuje na Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GIOTRIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GIOTRIF sadrži
- Djelatna tvar je afatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg afatiniba (u obliku afatinibdimaleata).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), krospovidon vrste A, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza (E464), makrogol 400, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), *indigo carmine* (E132) *aluminium lake*.

Kako GIOTRIF izgleda i sadržaj pakiranja
GIOTRIF 50 mg filmom obložene tablete tamnoplave su boje i ovalnog oblika. Imaju utisnutu oznaku "T50" na jednoj strani i logo tvrtke Boehringer Ingelheim na drugoj.

GIOTRIF filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 1, 2 ili 4 perforirana blistera s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 7 × 1 filmom obloženu tabletu te je pakiran u aluminijskoj vrećici zajedno s vrećicom sa sredstvom za sušenje koje se ne smije progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {**MM/GGGG**}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.