

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки  
GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки  
GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки  
GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (afatinib) (като дималеат).

### Помощно вещество с известно действие

Една филмирана таблетка съдържа 118 mg лактоза (като монохидрат).

### GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (afatinib) (като дималеат).

### Помощно вещество с известно действие

Една филмирана таблетка съдържа 176 mg лактоза (като монохидрат).

### GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (afatinib) (като дималеат).

### Помощно вещество с известно действие

Една филмирана таблетка съдържа 235 mg лактоза (като монохидрат).

### GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 50 mg афатиниб (afatinib) (като дималеат).

### Помощно вещество с известно действие

Една филмирана таблетка съдържа 294 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки

Бяла до жълтеникава, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „T20“ от едната страна и логото на компанията Boehringer Ingelheim от другата страна.

### GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки

Тъмносиня, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „T30“ от едната страна и логото на компанията Boehringer Ingelheim от другата страна.

### GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки

Светлосиня, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „T40“ от едната страна и логото на компанията Boehringer Ingelheim от другата страна.

### GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки

Тъмносиня, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „T50“ от едната страна и логото на компанията Boehringer Ingelheim от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

GIOTRIF, като монотерапия, е показан за лечение на:

- нелекувани с ТКИ на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) възрастни пациенти, с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и);
- възрастни пациенти, с локално авансирал или метастатичен НДКРБД от плоскоклетъчен хистологичен тип, прогресирал по време на или след химиотерапия, базирана на платина (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с GIOTRIF трябва да се започне и да се контролира от лекар с опит в провеждането на противоракови лечения.

Преди започване на лечението с GIOTRIF трябва да се установи мутационният статус на EGFR (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 40 mg веднъж дневно.

Този лекарствен продукт трябва да се приема на гладно. Храна не трябва да се приема поне 3 часа преди и 1 час след прием на този лекарствен продукт (вж. точки 4.5 и 5.2).

Лечението с GIOTRIF трябва да продължи до прогресиране на заболяването или докато пациентът започне да проявява непоносимост към лечението (вж. Таблица 1 по-долу).

#### *Повишаване на дозата*

Повишаване до не повече от 50 mg/ден може да се има предвид при пациенти, които понесат началната доза 40 mg/ден (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен > 1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ)) през първия цикъл от лечението (21 дни за НДКРБД с позитивна мутация на EGFR и 28 дни за плоскоклетъчен НДКРБД). Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg.

#### *Коригиране на дозата при нежелани реакции*

Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладени чрез прекъсване на лечението и намаляване на дозата или прекратяване на лечението с GIOTRIF, както е посочено в Таблица 1 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1: Информация за коригиране на дозата при нежелани реакции

Нежелани реакции по СТСАЕ <sup>a</sup>	Препоръчителна дозировка	
	Без прекъсване <sup>b</sup>	Без коригиране на дозата
Степен 1 или 2	Без прекъсване <sup>b</sup>	Без коригиране на дозата
Степен 2 (продължителни <sup>c</sup> или непоносими) или Степен ≥ 3	Прекъсване до степен 0/1 <sup>b</sup>	Възобновяване при понижаване на дозата със стъпки от 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ

<sup>b</sup> В случай на диария, приемът на антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) трябва да започне незабавно и да продължи при продължителна диария, докато спрат кашавите изпражнения.

<sup>c</sup> > 48 часа диария и/или > 7 дни обрив

<sup>d</sup> Ако пациентът покаже непоносимост към 20 mg/ден, трябва да се обмисли възможността за трайно прекратяване на приема на GIOTRIF

Възможността за наличие на интерстициална белодробна болест (ИББ) трябва да се обмисли, ако при пациента възникнат остри дихателни симптоми или ако същите се влошат. В този случай лечението трябва да се прекъсне, докато бъде направена съответната оценка. При диагностициране на ИББ, трябва да се преустанови приемът на GIOTRIF и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

#### *Пропуснатата доза*

Ако една доза бъде пропусната, тя трябва да се приеме в рамките на същия ден, веднага щом пациентът си спомни. Ако обаче следващата доза по схемата е след по-малко от 8 часа, пропуснатата доза не трябва да се приема.

#### *Употреба на инхибитори на P-глицопротеин (P-gp)*

Ако е необходима употребата на инхибитори на P-gp, приложението трябва да бъде през максимален интервал, напр. дозата на инхибитора на P-gp трябва да се приема колкото е възможно по-отдалечено във времето от приема на дозата GIOTRIF. Това означава за предпочитане 6 часа (за инхибитори на P-gp, приемани два пъти дневно) или 12 часа (за инхибитори на P-gp, приемани един път дневно) преди или след GIOTRIF (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Установено е, че експозицията на афатиниб е повишена при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), умерено (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или тежко (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) бъбречно увреждане. Проследявайте пациентите с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и ако дозата GIOTRIF не се понася, я коригирайте. Не се препоръчва лечение с GIOTRIF при пациенти с eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или при такива на диализа.

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Експозицията на афатиниб не се променя значимо при пациенти с леко (клас А по Child Pugh) или умерено (клас В по Child Pugh) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Този лекарствен продукт не е проучен при пациенти с тежко (клас С по Child Pugh) чернодробно увреждане. Лечението не се препоръчва при тази популация (вж. точка 4.4).

##### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на GIOTRIF в педиатричната популация за показанието НДКРБД. Лечението на деца или юноши с GIOTRIF не е подкрепено от клинично изпитване, проведено при педиатрични пациенти с други заболявания (вж. точки 5.1 и 5.2). Безопасността и ефикасността не са установени.

Поради това не се препоръчва лечение на деца или юноши с този лекарствен продукт.

#### Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода. Ако не е възможно поглъщане на цяла таблетка, таблетките трябва да се диспергират в около 100 ml негазирана питейна вода. Не трябва да се използват други течности. Таблетката трябва да се пусне във водата, без да се чупи, и да се разбърква периодично в продължение на около 15 минути, докато се разпадне на много малки частици. Получената дисперсия трябва да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с около 100 ml вода, която също трябва да се изпие. Дисперсията може да се приложи и през стомашна сонда.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към афатиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Оценка на мутационния статус на EGFR

При оценяването на мутационния статус на EGFR при даден пациент е важно да се избере добре валидирана и надеждна методика, за да се избегнат фалшиво отрицателни или фалшиво положителни резултати.

##### Диария

Има съобщения за диария, включително тежка форма, при лечение с GIOTRIF (вж. точка 4.8). Диарията може да предизвика дехидратация със или без бъбречно увреждане, която в редки случаи е завършвала с летален изход. Обикновено диарията се появява през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 най-често настъпва през първите 6 седмици от лечението.

Важно е да се прилагат активни мерки за овладяване на диарията, включително подходящо хидратиране в комбинация с антидиарични лекарствени продукти, особено през първите 6 седмици от лечението, и те трябва да започнат още при първите признаци за диария. Трябва да се използват антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) и при необходимост тяхната доза трябва да се повиши до най-високата препоръчителна разрешена доза. Антидиарични лекарствени продукти трябва да са на разположение на пациентите, за да може лечението да започне при първите признаци за диария и да продължи в рамките на 12 часа, докато спрат кашавите изпражнения. При пациентите с тежка форма на диария може да се наложи прекъсване и намаляване на дозата или преустановяване на лечението с GIOTRIF (вж. точка 4.2). При дехидратирани пациенти може да е необходимо интравенозно приложение на електролити и течности.

##### Кожни нежелани реакции

Има съобщения за обрив/акне при пациенти, лекувани с този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). Като цяло обривът се проявява като лек до умерен еритематозен и акнеиформен обрив, който може да се появи или да се влоши в области, изложени на слънчева светлина. На пациентите, които се излагат на слънчева светлина, се препоръчва употребата на защитно облекло и слънцезащитен крем. Ранните мерки (напр. емолиенти, антибиотици) в случай на кожни реакции могат да подпомогнат продължаването на лечението с GIOTRIF. При пациенти със сериозни кожни реакции може да е необходимо временно прекъсване на лечението, намаляване на дозата (вж. точка 4.2), допълнителни терапевтични мерки, както и насочване към специалист с опит в овладяването на подобни дерматологични ефекти.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации, включително редки случаи с данни за синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде прекъснато или прекратено, ако пациентът развие тежки състояния, съпроводени с були, мехури и ексфолиации (вж. точка 4.8).

##### Женски пол, ниско телесно тегло и съществуващо бъбречно увреждане

По-висока експозиция на афатиниб е наблюдавана при пациенти от женски пол, пациенти с ниско телесно тегло и такива със съществуващо бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Това може да доведе до по-висок риск от поява на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се по-строго проследяване на пациенти с такива рискови фактори.

##### Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Има съобщения за ИББ или нежелани реакции, подобни на ИББ (напр. белодробна инфилтрация, пневмонит, остър респираторен дистрес синдром, алергичен алвеолит), включително с летален изход, при пациенти, приемащи GIOTRIF за лечение на НДКРБД. Нежелани реакции, подобни на ИББ, са съобщени при 0,7 % от лекуваните с GIOTRIF пациенти

от всички клинични изпитвания (включително 0,5 % от пациентите с подобни на ИББ нежелани реакции от степен  $\geq 3$  според СТСАЕ). Не са проучвани пациенти с анамнеза за ИББ.

Всички пациенти с остри и/или необяснимо влошаване на белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет) трябва да бъдат внимателно оценени, за да се изключи ИББ. Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекъсне по време на оценката на тези симптоми. В случай на диагностициране на ИББ, приложението на GIOTRIF трябва окончателно да се преустанови и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

#### Тежко чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечението с този лекарствен продукт при по-малко от 1 % от пациентите. При тези пациенти смущаващи фактори са били съществуващо чернодробно заболяване и/или коморбидност, свързана с прогресия на съществуващо злокачествено заболяване. Препоръчва се периодично провеждане на чернодробни функционални тестове при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване. При основните изпитвания е наблюдавано повишение от степен 3 на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) при 2,4 % (LUX-Lung-3) и 1,6 % (LUX-Lung 8) от пациентите с нормални чернодробни показатели на изходно ниво, които са лекувани с 40 mg/ден. При LUX-Lung-3 повишенията на ALT/AST от степен 3 са били около 3,5 пъти по-високи при пациентите с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво. Няколко са случаи на повишения на ALT/AST от степен 3 при пациенти с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво в рамките на LUX-Lung 8 (вж. точка 4.8). Може да е необходимо прекъсване на приема при пациенти с влошена чернодробна функция (вж. точка 4.2). При пациенти, които развият тежко нарушение на чернодробната функция, докато приемат GIOTRIF, лечението трябва да бъде прекратено.

#### Стомашно-чревни перфорации

По време на лечението с GIOTRIF е съобщавана стомашно-чревна перфорация, включително случаи с летален изход, при 0,2 % от пациентите от всички рандомизирани контролирани клинични изпитвания. В повечето от случаите стомашно-чревната перфорация е била свързана с други известни рискови фактори, включващи съпътстваща употреба на лекарства като кортикостероиди, НСПВС или антиангиогенни средства, съществуваща анамнеза за стомашно-чревна улцерация, съществуваща дивертикулна болест, възраст или чревни метастази в участъците на перфорация. При пациенти, при които се установи стомашно-чревна перфорация, докато приемат GIOTRIF, лечението трябва да се преустанови окончателно.

#### Кератит

При остри или влошаващи се симптоми, като възпаление на очите, сълзене, фоточувствителност, замъглено зрение, болка и/или зачервяване на очите, трябва своевременно да се насочат към офталмолог. Ако се потвърди диагноза за улцерозен кератит, лечението трябва да се прекъсне или преустанови. При диагностициране на кератит трябва внимателно да се преценят ползите и рисковете при продължаване на лечението. Този лекарствен продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка сухота в очите. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за развитие на кератит и улцерация (вж. точка 4.8).

#### Левокамерна функция

Левокамерната дисфункция е свързана с инхибиране на HER2. Наличните данни от клинични изпитвания не предполагат този лекарствен продукт да предизвиква нежелана реакция по отношение на сърдечния контрактилитет. Този лекарствен продукт, обаче, не е проучван при пациенти с абнормна левокамерна фракция на изгласкване (ЛКФИ) или при такива с анамнеза за значими сърдечни събития. При пациентите със сърдечни рискови фактори и при такива със заболявания, които могат да засегнат ЛКФИ, трябва да се обмисли проследяване на сърдечната функция, включително оценка на ЛКФИ на изходно ниво и по време на лечението. При пациенти, които по време на лечението развият съответни сърдечни признаци/симптоми, трябва да се обмисли проследяване на сърдечната функция, включително оценка на ЛКФИ.

При пациенти, чиято стойност на фракцията на изгласване е под долната граница на нормата за лечебното заведение, трябва да се обмисли консултация с кардиолог, както и прекъсване или прекратяване на лечението.

#### Взаимодействия с Р-гликопротеин (Р-гр)

Съпътстващото лечение с мощни индуктори на Р-гр може да понижи експозицията на афатиниб (вж. точка 4.5).

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени състояния на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Взаимодействия с лекарствени транспортни системи

##### *Ефекти на инхибиторите на Р-гр и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) върху афатиниб*

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат на Р-гр и BCRP. Когато мощният инхибитор на Р-гр и BCRP ритонавир (200 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни) е прилаган 1 час преди единична доза 20 mg GIOTRIF, експозицията на афатиниб се е повишила с 48 % (площ под кривата ( $AUC_{0-\infty}$ )) и с 39 % (максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ )). Обратно, когато ритонавир е прилаган едновременно със или 6 часа след доза 40 mg GIOTRIF, относителната бионаличност на афатиниб е била съответно 119 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) и 104 % ( $C_{max}$ ), и 111 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) и 105 % ( $C_{max}$ ). Ето защо се препоръчва употреба на мощни инхибитори на Р-гр (включително, но не само, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, еритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) през максимален интервал, за предпочитане 6 часа или 12 часа преди или след GIOTRIF (вж. точка 4.2).

##### *Ефекти на индуктори на Р-гр върху афатиниб*

Предварителното лечение с рифампицин (600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни), мощен индуктор на Р-гр, понижава плазмената експозиция на афатиниб с 34 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) и с 22 % ( $C_{max}$ ) след приложение на единична доза 40 mg GIOTRIF. Мощните индуктори на Р-гр (включително, но не само, рифампицин, карбамазепин, фенитион, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) може да понижат експозицията на афатиниб (вж. точка 4.4).

##### *Ефекти на афатиниб върху субстрати на Р-гр*

Данните от *in vitro* проучвания показват, че афатиниб е умерен инхибитор на Р-гр. Въпреки това, въз основа на данните от клинични проучвания, не се счита за вероятно лечението с GIOTRIF да предизвика промени в плазмените концентрации на други субстрати на Р-гр.

##### *Взаимодействие с BCRP*

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат и инхибитор на транспортера BCRP. Афатиниб може да повиши бионаличността на перорално приложени субстрати на BCRP (включително, но не само, розувастатин и сулфасалазин).

##### Ефект на храната върху афатиниб

Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и GIOTRIF води до значимо понижение на експозицията на афатиниб с около 50 % по отношение на  $C_{max}$  и с 39 % по отношение на  $AUC_{0-\infty}$ . Този лекарствен продукт трябва да се прилага на гладно (вж. точки 4.2 и 5.2).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Като предпазна мярка, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с GIOTRIF. Подходящи контрацептивни средства трябва да се използват през периода на лечение и поне 1 месец след последната доза.

### Бременност

Предвид механизма си на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR имат потенциала да предизвикат фетално увреждане.

Проучванията при животни с афатиниб не са показали преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В проучванията при животни не са наблюдавани признаци на тератогенност при достигане включително на дозови нива, които са летални за майката. Неблагоприятните промени са ограничени до токсични дозови нива. Въпреки това, системната експозиция, достигната при животни, е сходна или под нивата, наблюдавани при пациенти (вж. точка 5.3).

Липсват или има ограничени данни от употребата на този лекарствен продукт при бременни жени. Рискът при хора не е известен. Ако GIOTRIF се използва по време на бременност или ако пациентка забременее, докато приема или след като е приемала GIOTRIF, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за фетуса.

### Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на афатиниб в млякото (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни се счита за вероятно афатиниб да се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, докато приемат този лекарствен продукт.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания с афатиниб по отношение на фертилитета при хора. Наличните данни от неклинични токсикологични проучвания показват ефекти върху репродуктивните органи при по-високи дози. Следователно, не може да се изключи неблагоприятен ефект от този лекарствен продукт върху фертилитета при хора.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

GIOTRIF повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти по време на лечението са съобщени нежелани реакции от страна на очите (конюнктивит, сухота в очите, кератит) (вж. точка 4.8), които могат да засегнат способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Видовете нежелани реакции (НР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. В Таблица 2 е показано обобщение на всички НР. Най-честите НР са диария и кожни реакции (вж. точка 4.4), както и стоматит и паронихия (вж. също Таблица 3, 4 и 5). Като цяло, намаляването на дозата (вж. точка 4.2) води до по-ниска честота на честите нежелани реакции.

При пациентите, лекувани веднъж дневно с GIOTRIF 40 mg, намаление на дозата поради НР е имало при 57 % от пациентите в изпитването LUX-Lung 3 и при 25 % от пациентите в изпитването LUX-Lung 8. Процентът на преустановяване на лечението поради НР диария и обрив/акне е съответно 1,3 % и 0 % при LUX-Lung 3 и 3,8 % и 2,0 % при LUX-Lung 8.

За подобни на ИББ нежелани реакции се съобщава при 0,7 % от лекуваните с афатиниб пациенти. Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури

и ексфолиации, включително редки случаи с данни за синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, въпреки че в тези случаи е възможна различна етиология (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 2 са обобщени по честота НР от всички изпитвания на НДКРБД и от постмаркетинговия опит, проведени с GIOTRIF, прилаган веднъж дневно в дози от 40 mg или 50 mg, като самостоятелно лечение. Следните определения се използват за класифициране на НР според честотата им: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на НР по категория по честота

Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Паронихия <sup>1</sup>	Цистит		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия		
Нарушения на нервната система		Дисгеузия		
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухота в очите	Кератит Абнормен растеж на миглите	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Ринорея	Интерстициална белодробна болест	
Стомашно-чревни нарушения	Диария Стоматит <sup>2</sup> Гадене Повръщане	Диспепсия Хейлит	Панкреатит Стомашно-чревна перфорация	
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза  Повишена аспартат аминотрансфераза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив <sup>3</sup> Акнеiformен дерматит <sup>4</sup> Сърбеж <sup>5</sup> Суха кожа <sup>6</sup>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия Нарушения на ноктите <sup>8</sup>		Синдром на Stevens-Johnson <sup>7</sup> Токсична епидермална некролиза <sup>7</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане/ бъбречна недостатъчност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия		
Изследвания		Понижаване на теллото		

<sup>1</sup> Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

<sup>2</sup> Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

<sup>3</sup> Включва група предпочитани термини за обриви

<sup>4</sup> Включва акне, гнойно акне, акнеiformен дерматит

<sup>5</sup> Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

<sup>6</sup> Включва суха кожа, напукана кожа

<sup>7</sup> На базата на постмаркетинговия опит

<sup>8</sup> Включва нарушение на ноктите, онихолиза, токсичност за ноктите, онихоклаза, врастване на нокът,

точковидни хлътвания по ноктите, онихомадеза, промяна на цвета на ноктите, нокътна дистрофия, набраздени нокти и онихогрифоза

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много честите НР при пациентите, лекувани с GIOTRIF, които са възникнали при поне 10 % от пациентите в изпитването LUX-Lung 3 и LUX-Lung 7, са обобщени в Таблицы 3 и 4 според степента по Общите критерии за токсичност на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC).

Таблица 3: Много чести НР в изпитването LUX-Lung 3

Степен по NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/ден) N = 229			Пеметрексед/ цисплатин N = 111		
	Всички степени	3	4	Всички степени	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>						
Намален апетит	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>						
Епистаксис	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>						
Диария	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Стоматит <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Хейлит	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>						
Обрив <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Акнеiformен дерматит <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Суша кожа <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Сърбеж <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теллото	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

<sup>2</sup> Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

<sup>3</sup> Включва група предпочитани термини за обриви

<sup>4</sup> Включва акне, гнойно акне, акнеiformен дерматит

<sup>5</sup> Включва суха кожа, напукана кожа

<sup>6</sup> Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

Таблица 4: Много чести НР в изпитването LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/ден) N = 160			Гефитиниб N = 159		
	Всички степени	3	4	Всички степени	3	4
Степен по NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Цистит <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>						
Намален апетит	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Хипокалиемия <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>						
Ринорея <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Епистаксис	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>						
Диария	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Стоматит <sup>5</sup>	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Гадене	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Повръщане	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Диспепсия	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>						
Повишена аланин аминотрансфераза	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>						
Обрив <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Суха кожа	32,5	0	0	39,6	0	0
Сърбеж <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Акнеиформен дерматит <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>						
Пирексия	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теглото	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

<sup>1</sup> Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

<sup>2</sup> Включва цистит, инфекция на пикочните пътища

<sup>3</sup> Включва хипокалиемия, понижено ниво на калий в кръвта

<sup>4</sup> Включва ринорея, възпаление на носа

<sup>5</sup> Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на лигавицата

<sup>6</sup> Включва група предпочитани термини за обрив

<sup>7</sup> Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

<sup>8</sup> Включва акнеиформен дерматит, акне

#### Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са причина за прекратяване на лечението. Повишения на ALT от степен 2 (> 2,5 до 5,0 пъти над горната граница на нормата (ГН)) е имало при < 8 % от пациентите, лекувани с този лекарствен продукт. Повишения от степен 3 (> 5,00 до 20,0 пъти над ГН) е имало при < 4 % от пациентите, лекувани с GIOTRIF (вж. точка 4.4).

#### Описание на избрани нежелани реакции

Много честите НР при пациенти на лечение с GIOTRIF, които се проявяват при поне 10 % от пациентите в изпитването LUX-Lung 8, са обобщени в Таблица 5 според степента по Общите

критерии за токсичност на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria NCI-CTC).

Таблица 5: Много чести НР в изпитването LUX-Lung 8\*

Степен по NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg дневно) N = 392			Ерлотиниб N = 395		
	Всички степени	3	4	Всички степени	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>						
Намален апетит	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>						
Диария	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Стоматит <sup>2</sup>	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Гадене	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>						
Обрив <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Акнеiformен дерматит <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\* Съобщаване за честотата на пациенти с всякакви НР с причинно-следствена връзка

<sup>1</sup> Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

<sup>2</sup> Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

<sup>3</sup> Включва група предпочитани термини за обрив

<sup>4</sup> Включва акне, гнойно акне, акнеiformен дерматит

#### Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са причина за прекратяване на лечението. Повишения на ALT от Степен 2 са наблюдавани при 1 %, а повишения от Степен 3 са наблюдавани при 0,8 % от пациентите, лекувани с GIOTRIF (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Най-високата доза афатиниб, която е проучвана при ограничен брой пациенти в клинични изпитвания фаза I, е 160 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни и 100 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при тези дози, са предимно дерматологични (обрив/акне) и стомашно-чревни събития (по-специално, диария).

Предозирането при 2 здрави юноши, всеки от които е погълнал 360 mg афатиниб (заедно с други лекарства), е било свързано с нежелани събития, като гадене, повръщане, астения, замаяност, главоболие, коремна болка и повишено ниво на амилаза (< 1,5 пъти над ГГН).

И двамата индивиди са се възстановили от тези нежелани събития.

### Лечение

Няма специфичен антидот в случай на предозиране с този лекарствен продукт. При подозирано

предозиране приемът на GIOTRIF трябва да се преустанови и да се предприеме поддържащо лечение.

За елиминиране на неабсорбираното количество афатиниб може да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка, при наличие на показания.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EB03

#### Механизъм на действие

Афатиниб е мощен и селективен, необратим блокер на семейството ErbB. Афатиниб се свързва ковалентно с всички хомодимери и хетеродимери, образувани от членовете на семейството ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4, и необратимо блокира тяхната сигнализация.

#### Фармакодинамични ефекти

Аберантното сигнализиране на ErbB, отключено от рецепторни мутации и/или амплификация, и/или свръхекспресия на рецепторни лиганди, допринася за злокачествения фенотип. Мутацията в ErbB определя различен молекулярен подтип на белодробен карцином.

При неклинични модели на заболявания с дерегулация на сигналния път на ErbB, афатиниб, използван самостоятелно, ефективно блокира сигнализацията на ErbB рецептора, което води до инхибиране на туморния растеж или туморна регресия. НДКРБД тумори с често срещани, активиращи EGFR мутации (Del 19, L858R), както и някои по-рядко срещани EGFR мутации в екзон 18 (G719X) и екзон 21 (L861Q) са особено чувствителни към лечение с афатиниб в неклинични и клинични условия. Наблюдавано е ограничено неклинично и/или клинично действие при НДКРБД тумори с инсерционни мутации в екзон 20.

Появата на вторична T790M мутация е основен механизъм на придобитата резистентност към афатиниб и броят на копията на алела, съдържащ T790M, корелира със степента на резистентност *in vitro*. T790M мутацията се установява при приблизително 50 % от туморите на пациенти с прогресия на заболяването по време на лечение с афатиниб, като по тази причина насочени към T790M EGFR ТКИ могат да се разглеждат като възможност за следваща линия на лечение. За други потенциални механизми на резистентност към афатиниб има предклинични предположения, а амплификацията на MET гена е наблюдавана клинично.

#### Клинична ефикасност и безопасност

GIOTRIF при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с EGFR мутации

#### *LUX-Lung 3*

При условията на първа линия на лечение, ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с позитивен за EGFR мутация локално авансирал или метастатичен НДКРБД (стадий IIIB или IV) са оценени в глобално, рандомизирано, многоцентрово, отворено изпитване. На пациентите е направен скрининг за наличието на 29 различни EGFR мутации чрез метод, базиран на полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR) (TheraScreen<sup>®</sup>: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Пациентите са рандомизирани (2:1) за прием на GIOTRIF 40 mg веднъж дневно или не повече от 6 цикъла с пеметрексед/дисплатин. От рандомизираните пациенти 65 % са от женски пол, с медиана на възрастта 61 години, функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39 %) или 1 (61 %), 26 % са от европейската раса, а 72 % са с азиатски произход. 89 % от пациентите са имали

чести EGFR мутации (Del 19 или L858R).

Първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия (progression free survival, PFS) според независима оценка; вторичните крайни точки включват обща преживяемост и честота на обективен отговор. Към момента на анализа, 14 ноември 2013 г., 176 пациенти (76,5 %) в рамото на лечение с афатиниб и 70 пациенти (60,9 %) в рамото на химиотерапия са имали едно събитие, допринасящо за PFS анализа, т.е. прогресия на заболяването, определена според централна независима оценка или смърт. Резултатите за ефикасност са представени на Фигура 1, Таблици 6 и 7.

#### *LUX-Lung 6*

Ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти от азиатски произход, позитивни за EGFR мутация с локално авансирал или метастатичен аденокарцином на белия дроб (стадий IIIB/IV), са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, отворено изпитване. Подобно на LUX-Lung 3, пациенти с нелекуван НДКРБД са били подложени на скрининг за EGFR мутации с помощта на TheraScreen<sup>®</sup>: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Сред рандомизираните пациенти 65 % са от женски пол, медианата на възрастта е 58 години и всички пациенти са с азиатски етнически произход. Пациентите с чести EGFR мутации са 89 % от проучваната популация.

Първичната крайна точка е PFS, оценена според централна независима оценка; вторичните крайни точки включват обща преживяемост (overall survival, OS) и честота на обективен отговор (objective response rate, ORR).

И двете изпитвания демонстрират значително подобрене на PFS при позитивните за EGFR мутация пациенти, лекувани с GIOTRIF, в сравнение с химиотерапия. Резултатите за ефикасност са обобщени на Фигура 1 (LUX-Lung 3), Таблици 6 и 7 (LUX-Lung 3 и 6). Таблица 7 показва резултатите за подгрупите пациенти с две чести EGFR мутации – Del 19 и L858R.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за PFS според независима оценка по група на лечение в изпитването LUX-Lung 3 (обща популация)

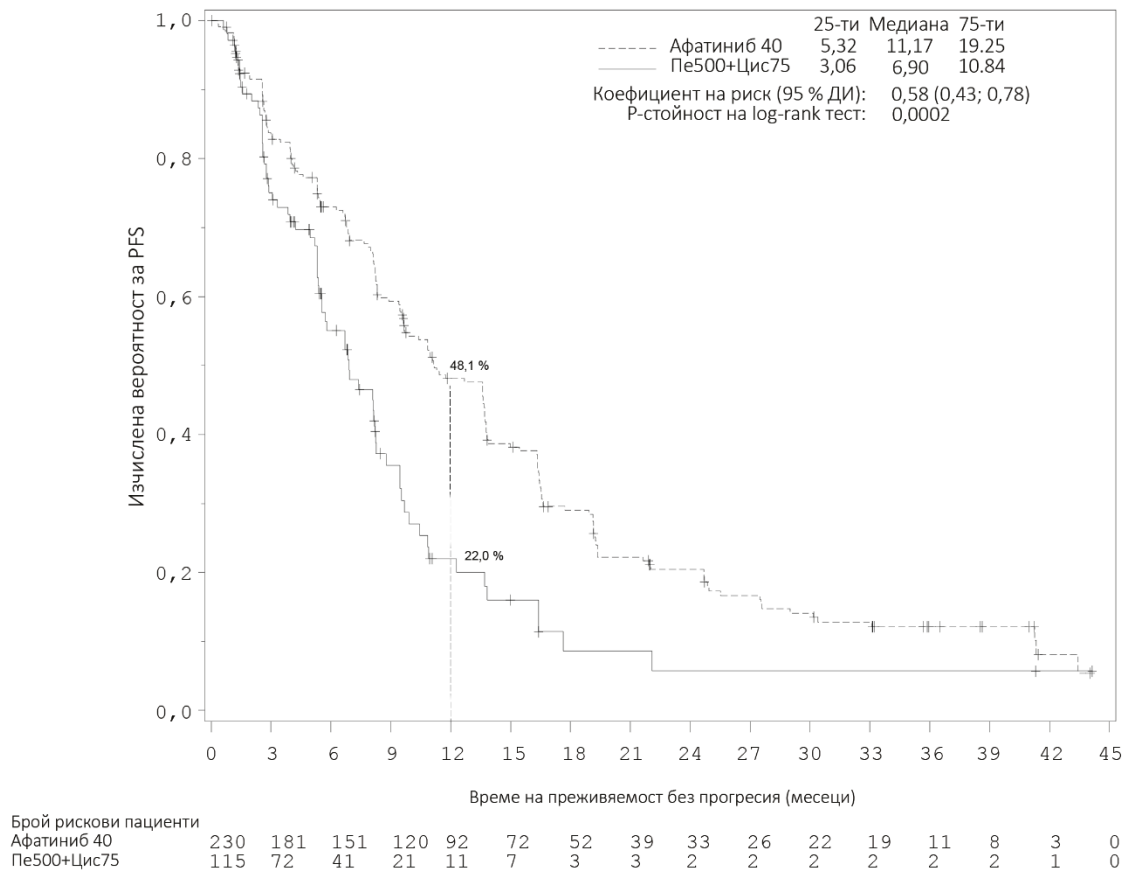


Таблица 6: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин (LUX-Lung 3) гемцитабин/цисплатин (LUX-Lung 6) (независима оценка)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Гемцитабин/ цисплатин (N = 122)
Преживяемост без прогресия Месеци (медиана)	11,2	6,9	11,0	5,6
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-стойност <sup>1</sup>	0,0002		< 0,0001	
Честота на 1-годишна PFS	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Честота на обективен отговор (CR+PR) <sup>2</sup>	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Съотношение на шансовете (OR) (95 % ДИ)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-стойност <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана)	28,2	28,2	23,1	23,5
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-стойност <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

<sup>1</sup> p-стойност за PFS/OS на база стратифициран log-rank тест; p-стойност за честота на обективен отговор на база логистична регресия

<sup>2</sup> CR = пълен отговор (complete response); PR = частичен отговор (partial response)

Таблица 7: Резултати за ефикасност по отношение на PFS и OS за GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин (LUX-Lung 3) гемцитабин/цисплатин (LUX-Lung 6) в предварително дефинираните според EGFR мутацията подгрупи Del 19 и L858R (независима оценка)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Гемцитабин/ цисплатин (N = 62)
Преживяемост без прогресия Месеци (медиана)	13,8	5,6	13,1	5,6
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
р стойност <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана)	33,3	21,1	31,4	18,4
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
р-стойност <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Гемцитабин/ цисплатин (N = 46)
Преживяемост без прогресия Месеци (медиана)	10,8	8,1	9,6	5,6
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
р-стойност <sup>1</sup>	0,2191		< 0,0001	
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана)	27,6	40,3	19,6	24,3
Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
р-стойност <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> р-стойност за PFS/OS на база стратифициран log-rank тест

В предварително определената подгрупа с чести мутации (комбинирани Del 19 и L858R) при GIOTRIF и химиотерапия, медианата на PFS е съответно 13,6 месеца спрямо 6,9 месеца (HR 0,48; 95 % ДИ 0,35-0,66;  $p < 0,0001$ ; N = 307) при LUX-Lung 3 и 11,0 месеца спрямо 5,6 месеца (HR 0,24; 95 % ДИ 0,17-0,35;  $p < 0,0001$ ; N = 324) при LUX-Lung 6.

Ползата по отношение на PFS е придружена от подобрение по отношение на симптомите, свързани със заболяването, и удължаване на времето до влошаване (вж. Таблица 8). Средните скорове във времето по отношение на общото качество на живот, общия здравен и физически статус и роля, когнитивната, социалната и емоционалната функция, са били значително по-добри при GIOTRIF.

Таблица 8: Резултати по отношение на симптомите при GIOTRIF спрямо химиотерапия в изпитванията LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	<b>LUX-Lung 3</b>		
	<b>Кашлица</b>	<b>Диспнея</b>	<b>Болка</b>
% от пациентите с подобрене <sup>a</sup>	67 % спрямо 60 %; p = 0,2133	65 % спрямо 50 %; p = 0,0078	60 % спрямо 48 %; p = 0,0427
Удължаване на медианата на времето до влошаване (месеци) <sup>a,b</sup>	27,0 спрямо 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 спрямо 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 спрямо 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	<b>LUX-Lung 6</b>		
	<b>Кашлица</b>	<b>Диспнея</b>	<b>Болка</b>
% от пациентите с подобрене <sup>a</sup>	76 % спрямо 55 %; p = 0,0003	71 % спрямо 48 %; p < 0,0001	65 % спрямо 47 %; p = 0,0017
Удължаване на медианата на времето до влошаване (месеци) <sup>a,b</sup>	31,1 спрямо 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 спрямо 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 спрямо 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

<sup>a</sup> представени стойности за GIOTRIF спрямо химиотерапия, p-стойност на база логистична регресия

<sup>b</sup> p-стойност за времето до влошаване на база стратифициран log-rank тест

#### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 е изпитване фаза II, с едно рамо, при 129 пациенти, нелекувани с ТКИ на EGFR, с аденокарцином на белия дроб в стадий IIIB или IV, с EGFR мутации. Пациентите са включени при условията на първа линия на лечение (N = 61) или втора линия на лечение (N = 68) (т.е. след 1 неуспешна предходна схема на химиотерапия). При 61 пациенти, лекувани при условията на първа линия на лечение, потвърдената ORR е 65,6 %, а на контрол на заболяването (DCR) – 86,9 % според независима оценка. Медианата на PFS е 12,0 месеца според независима оценка. Ефикасността е била от сходно висока степен в групата на пациентите с предходна химиотерапия (N = 68; ORR = 57,4 %, медиана на PFS = 8 месеца, според независима оценка). Актуализираните стойности на медианата на OS при първа и втора линия на лечение са съответно 31,7 месеца и 23,6 месеца.

#### *LUX-Lung 7*

LUX-Lung 7 е рандомизирано, глобално, отворено изпитване фаза IIb, изследващо ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с локално авансирал или метастатичен белодробен аденокарцином (стадий IIIB или IV) с EGFR мутации при условията на първа линия на лечение. Пациентите са били подложени на скрининг за наличие на активиращи EGFR мутации (Del 19 и/или L858R), като е използван PCR китът TheraScreen® EGFR RGQ, Qiagen Manchester Ltd. Пациентите (N = 319) са рандомизирани (1:1) да получават GIOTRIF 40 mg перорално веднъж дневно (N = 160) или гефитиниб 250 mg перорално веднъж дневно (N = 159). Рандомизацията е стратифицирана в зависимост от статуса на EGFR мутацията (Del 19; L858R) и наличието на мозъчни метастази (да, не).

От рандомизираните пациенти 62 % са жени, медианата на възрастта е 63 години, 16 % от пациентите са имали мозъчни метастази, функционалното състояние по ECOG на изходно ниво е 0 (31 %) или 1 (69 %), 57 % са с азиатски, а 43 % с неазиатски произход. Пациентите са имали туморна проба с EGFR мутация, категоризирана като делеция в екзон 19 (58 %) или субституции в екзон 21 L858R (42 %).

Съставните първични крайни точки включват PFS чрез независима оценка и OS. Вторичните крайни точки включват ORR и DCR. GIOTRIF значимо подобрява PFS и ORR при пациенти, положителни за EGFR мутация в сравнение с гефитиниб. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 9.

Таблица 9: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо гефитиниб (LUX-Lung 7) на база на първичния анализ към август 2015.

	<b>GIOTRIF</b> (N = 160)	<b>Гефитиниб</b> (N = 159)	<b>Коефициент на риск/ съотношение на шансовете</b> (95 % ДИ) <b>р-стойност<sup>2</sup></b>
<b>Медиана на PFS (месеци), обща популация на изпитването</b>	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
<b>Честота на PFS за 18 месеца</b>	27 %	15 %	
<b>Честота на PFS за 24 месеца</b>	18 %	8 %	
<b>Медиана на OS (месеци)<sup>1</sup>, обща популация на изпитването</b>	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
<b>Живи към месец 18</b>	71 %	67 %	
<b>Живи към месец 24</b>	61 %	51 %	
<b>Честота на обективен отговор (CR+PR)<sup>3</sup></b>	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

<sup>1</sup> Резултати за OS въз основа на първичен анализ на OS към април 2016 г. при честота на събитията съответно от 109 (68,1 %) и 117 (73,6 %) за групите на GIOTRIF и гефитиниб

<sup>2</sup> р-стойност за PFS/OS на база на стратифициран log-rank тест; р-стойност за честота на обективен отговор на база стратифициран логистичен регресионен анализ

<sup>3</sup> CR = пълен отговор (complete response); PR = частичен отговор (partial response)

Коефициентът на риск за PFS при пациентите с DEL 19 мутации и L858R мутации е съответно 0,76 (95 % ДИ [0,55; 1,06]; p = 0,1071) и 0,71 (95 % ДИ [0,47; 1,06]; p = 0,0856) за афатиниб спрямо гефитиниб.

*Анализ на ефикасността на GIOTRIF при пациенти, нелекувани с ТКИ на EGFR, с тумори, носещи нечести EGFR мутации (LUX-Lung 2, -3 и -6)*

В три клинични изпитвания на GIOTRIF с проспективно туморно генотипизиране (изпитванията LUX-Lung 3 и -6 фаза 3 и изпитването с едно рамо LUX-Lung 2 фаза 2) е направен анализ на данните от общо 75 пациенти, нелекувани с ТКИ, с авансирал белодробен аденокарцином (стадий IIIb–IV), носещ нечести EGFR мутации, които са дефинирани като всички мутации, различни от Del 19 и L858R мутации. Пациентите са лекувани с GIOTRIF 40 mg (и в трите изпитвания) или 50 mg (LUX-Lung 2) перорално веднъж дневно.

При пациенти с тумори, носещи или G719X (N = 18), L861Q (N = 16), или мутация със субституция S768I (N = 8), потвърдената ORR е съответно 72,2 %, 56,3 % и 75,0 %, а медианата на продължителността на отговора е съответно 13,2 месеца, 12,9 месеца и 26,3 месеца.

При пациенти с тумори, носещи инсерции на екзон 20 (N = 23), потвърдената ORR е 8,7 %, а медианата на продължителността на отговора е 7,1 месеца. При пациенти с тумори, носещи de-novo T790M мутации (N = 14), потвърдената ORR е 14,3 %, а медианата на продължителността на отговора е 8,3 месеца.

GIOTRIF при пациенти с НДКРБД от плоскоклетъчен хистологичен тип

Ефикасността и безопасността на GIOTRIF като лечение от втора линия при авансирал НДКРБД от плоскоклетъчен хистологичен тип са изследвани при едно рандомизирано отворено глобално изпитване фаза III LUX-Lung 8. Пациентите, които са получили поне 4 цикъла

терапия, базирана на платина, при лечението от първа линия, след това са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават GIOTRIF 40 mg или ерлотиниб 150 mg дневно до настъпване на прогресия. Рандомизацията е стратифицирана по раса (с източноазиатски спрямо неизточноазиатски произход). Първичната крайна точка е PFS; ключовата вторична крайна точка е OS. Други вторични крайни точки са включвали ORR, DCR, промяна в размера на тумора и HRQOL.

Сред общо 795 рандомизирани пациенти мнозинството са мъже (84 %), бели (73 %), настоящи или бивши пушачи (95 %) с функционално състояние по ECOG 1 (67 %) и ECOG 0 (33 %) на изходно ниво.

Лечението от втора линия с GIOTRIF значително е подобрило PFS и OS на пациентите с плоскоклетъчен НДКРБД в сравнение с ерлотиниб. Резултатите за ефикасност към момента на първичния анализ за OS, включващ всички рандомизирани пациенти, са обобщени на Фигура 2 и в Таблица 10.

Таблица 10: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо ерлотиниб при LUX-Lung 8, на база първичния анализ за OS, включващ всички рандомизирани пациенти

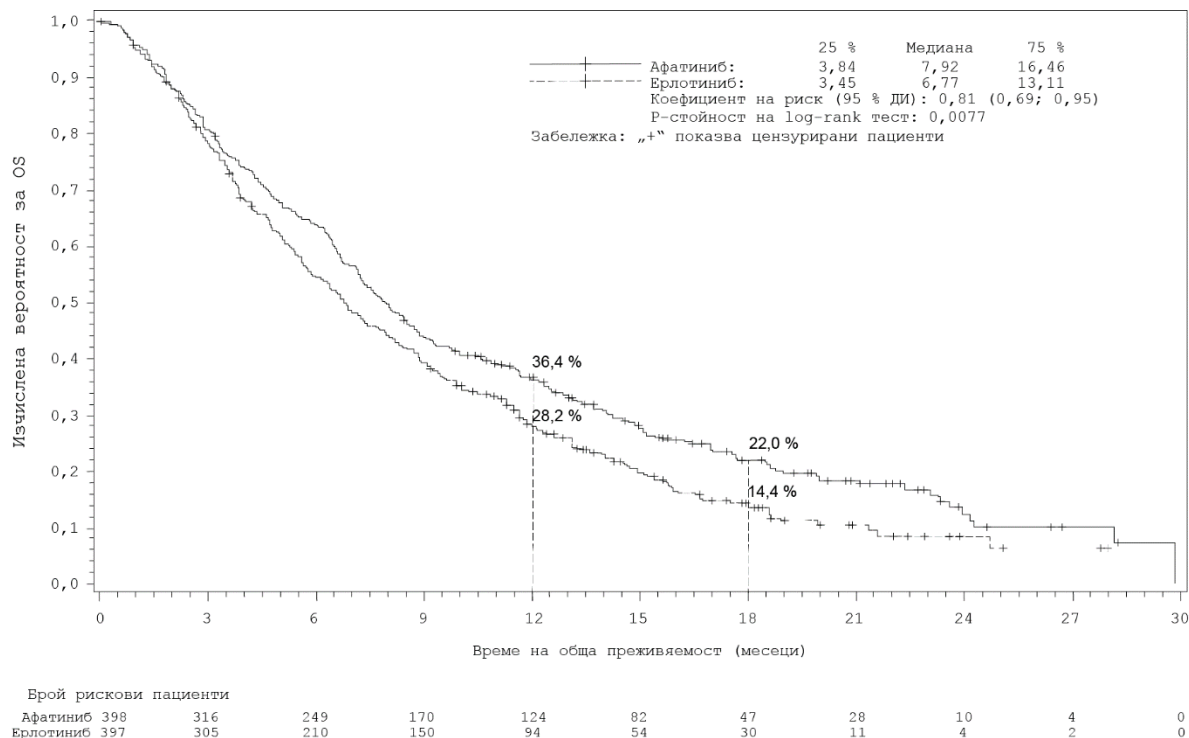
	<b>GIOTRIF</b> (N = 398)	<b>Ерлотиниб</b> (n = 397)	<b>Коефициент на риск/ съотношение на шансовете</b> (95 % ДИ)	<b>р-стойност<sup>2</sup></b>
<b>PFS</b> <b>Месеци (медиана)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
<b>OS</b> <b>Месеци (медиана)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
<b>Живи към месец 12</b>	36,4 %	28,2 %		
<b>Живи към месец 18</b>	22,0 %	14,4 %		
<b>Честота на обективен отговор (CR+PR)<sup>1</sup></b>	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
<b>Продължителност на отговора в месеци (медиана)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup> CR = пълен отговор (complete response); PR = частичен отговор (partial response)

<sup>2</sup> р-стойност за PFS/OS на база стратифициран log-rank тест; р-стойност за честота на обективен отговор на базата на логистична регресия

Коефициентът на риск за общата преживяемост при пациенти на възраст < 65 години е 0,68 (95 % ДИ 0,55; 0,85), а при пациенти на възраст 65 и повече години е 0,95 (95 % ДИ 0,76; 1,19).

Фигура 2: Крива на Карпан-Meier за OS по група на лечение в LUX-Lung 8



Ползата по отношение на PFS е съпроводена от подобрение на свързаните със заболяването симптоми и по-дълго време до влошаване (вж. Таблица 11).

Таблица 11: Резултати по отношение на симптомите за GIOTRIF спрямо ерлотиниб в изпитването LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Кашлица	Диспнея	Болка
<b>% пациенти с подобрение<sup>a, c</sup></b>	43 % спрямо 35 %; p = 0,0294	51 % спрямо 44 %; p = 0,0605	40 % спрямо 39 %; p = 0,7752
<b>Удължаване на времето до влошаване (месеци)<sup>b, c</sup></b>	4,5 спрямо 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 спрямо 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 спрямо 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

<sup>a</sup> стойности, представени за GIOTRIF спрямо ерлотиниб, p-стойност на база логистична регресия

<sup>b</sup> p-стойност за времето до влошаване на база стратифициран log-rank тест

<sup>c</sup> p-стойностите не са коригирани за множественост

Не е установена ефикасността при EGFR-негативни тумори.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието НДКРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Все пак педиатрично разработване е проведено при педиатрични пациенти с други заболявания.

При едно открито, многоцентрово изпитване с повишаване на дозата фаза I/II е оценена безопасността и ефикасността на GIOTRIF при педиатрични пациенти на възраст от 2 до по-малко от 18 години с рецидивиращи/рефрактерни невроектодермални тумори, рабдомиосарком и/или други солидни тумори с известна дерегулация на ErbB пътя, независимо от туморната хистология. Общо 17 пациенти са лекувани в дозоопределящата част на изпитването. В разширената част на изпитването за максимална поносима доза (МПД)

39 пациенти, избрани чрез биомаркери за дерегулация на EтbV пътя, са получавали GIOTRIF при доза 18 mg/m<sup>2</sup>/ден. В тази разширена част не са наблюдавани обективни отговори при 38 пациенти, включващи 6 пациенти с рефрактерен глиом от висока степен (high grade glioma, HGG), 4 пациенти с дифузен вътрешен понтинен глиом (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 8 пациенти с епендимом и 20 пациенти с друга хистология. Един пациент с невроглиален тумор на мозъка с CLIP2-EGFR генна фузия има потвърден частичен отговор (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Профилът на нежеланите реакции на GIOTRIF при педиатрични пациенти е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на GIOTRIF C<sub>max</sub> на афатиниб са наблюдавани приблизително 2 до 5 часа след прилагане на дозата. Стойностите на C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> се повишават малко повече от пропорционално в дозовия диапазон от 20 mg до 50 mg GIOTRIF. Системната експозиция на афатиниб се понижава с 50 % (C<sub>max</sub>) и 39 % (AUC<sub>0-∞</sub>), когато се приема заедно с храна с високо съдържание на мазнини, в сравнение с приема на гладно. Популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори показват средно понижение от 26 % на AUC<sub>τ,ss</sub> при консумация на храна в рамките на 3 часа преди или 1 час след прием на GIOTRIF. Следователно, храна не трябва да се консумира поне 3 часа преди и поне 1 час след прием на GIOTRIF (вж. точки 4.2 и 4.5).

### Разпределение

*In vitro* свързването на афатиниб с човешките плазмени протеини е приблизително 95 %. Афатиниб се свързва с протеините както нековалентно (типично свързване с протеините), така и ковалентно.

### Биотрансформация

Ензимно катализираните метаболитни реакции играят пренебрежима роля по отношение на афатиниб *in vivo*. Ковалентните комплекси към протеините са основните циркулиращи метаболити на афатиниб.

### Елиминиране

Екскрецията на афатиниб при хора се извършва предимно с изпражненията. След приложение на перорален разтвор на 15 mg афатиниб, 85,4 % от дозата се откриват в изпражненията, а 4,3 % в урината. Основното съединение афатиниб съставлява 88 % от възстановената доза. Афатиниб се елиминира с ефективен полуживот от приблизително 37 часа. Така концентрациите на афатиниб достигат стационарно състояние след 8 дни при многократен прием на афатиниб, което води до 2,77-кратно (AUC<sub>0-∞</sub>) и 2,11-кратно (C<sub>max</sub>) кумулиране. При пациенти, лекувани с афатиниб в продължение на повече от 6 месеца, терминалният полуживот се оценява на 344 часа.

### Специални популации

#### Бъбречно увреждане

По-малко от 5 % от единичната доза афатиниб се екскретира през бъбреците. Сравнена е експозицията на афатиниб при пациенти с бъбречно увреждане, с тази при здрави доброволци след единична доза 40 mg GIOTRIF. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (n = 8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, съгласно формулата за модифициране на диетата при бъбречни заболявания (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) са имали експозиция от 101 % (C<sub>max</sub>) и 122 % (AUC<sub>0-tz</sub>) в сравнение с техните здрави контроли. Пациентите с тежко бъбречно увреждане (n = 8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, съгласно формулата MDRD) са имали експозиция от 122 % (C<sub>max</sub>) и 150 % (AUC<sub>0-tz</sub>) в сравнение с техните здрави контроли. Въз основа на това изпитване и популационен фармакокинетичен анализ на данните, получени от клиничните изпитвания при различни видове тумори, се приема, че не се налагат корекции на началната доза при пациенти с леко (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), умерено (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или тежко (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) бъбречно увреждане, но пациентите с тежко увреждане

трябва да бъдат проследявани (вж. „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации“ по-долу и точка 4.2). GIOTRIF не е проучван при пациенти с  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или такива на диализа.

#### Чернодробно увреждане

Афатиниб се елиминира основно чрез жлъчката/изпражненията. При пациентите с леко (клас А по Child Pugh) или умерено (клас В по Child Pugh) чернодробно увреждане експозицията е сходна с тази при здрави доброволци след приложение на единична доза 50 mg GIOTRIF. Този резултат съответства на популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори (вж. точка „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации“ по-долу). Изглежда, че не е необходимо коригиране на началната доза при пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Няма проучвания на фармакокинетиката на афатиниб при хора с тежко увредена (клас С по Child Pugh) чернодробна функция (вж. точка 4.4).

#### Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ е проведен при 927 онкологични пациенти (764 с НДКРБД), получавали монотерапия с GIOTRIF. Не е счетено за необходимо коригиране на началната доза при никоя от следните анализирани ковариати:

#### Възраст

Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта (диапазон: 28 години - 87 години) върху фармакокинетиката на афатиниб.

#### Телесно тегло

Плазмената експозиция ( $AUC_{\tau,ss}$ ) се е повишила с 26 % при пациент с тегло 42 kg (2,5-ти перцентил) и се е понижила с 22 % при пациент с тегло 95 kg (97,5-ти перцентил) спрямо пациент с тегло 62 kg (медиана на телесното тегло на пациентите от общата популация).

#### Пол

При пациентите от женски пол плазмената експозиция ( $AUC_{\tau,ss}$ , коригирана за телесно тегло) е с 15 % по-висока отколкото при пациентите от мъжки пол.

#### Раса

Расата не оказва влияние върху фармакокинетиката на афатиниб според популационния фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти от групите на монголоидната, европеидната и негроидната раса. Данните за групата на негроидната раса са ограничени.

#### Бъбречно увреждане

Експозицията на афатиниб се повишава умерено при понижаване на креатининовия клирънс ( $CrCL$ , изчислен по Cockcroft Gault), т.е. при пациент с  $CrCL 60 \text{ ml/min}$  или  $30 \text{ ml/min}$  експозицията ( $AUC_{\tau,ss}$ ) на афатиниб се повишава съответно с 13 % и 42 % и се понижава съответно с 6 % и 20 % при пациенти с  $CrCL 90 \text{ ml/min}$  или  $120 \text{ ml/min}$ , в сравнение с пациент с  $CrCL 79 \text{ ml/min}$  (медиана на  $CrCL$  при пациентите от анализиранията обща популация).

#### Чернодробно увреждане

При пациентите лекото и умереното чернодробно увреждане, установено чрез отклоненията в чернодробните показатели, не корелира със значима промяна в експозицията на афатиниб. Данните при умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени.

#### Други характеристики на пациентите/присъщи фактори

Другите характеристики/присъщи фактори при пациенти, за които е установено, че оказват значително влияние върху експозицията на афатиниб, са: скорът за функционално състояние по ECOG, нивата на лактат дехидрогеназата, нивата на алкалната фосфатаза и общия протеин. Индивидуалните ефекти на тези ковариати не се считат за клинично значими. Тютюнопушенето, консумацията на алкохол (ограничени данни) или наличието на чернодробни метастази не влияят значимо върху фармакокинетиката на афатиниб.

### Педиатрична популация

След приложение на 18 mg/m<sup>2</sup> афатиниб експозицията в стационарно състояние (AUC и C<sub>max</sub>) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до по-малко от 18 години е сравнима с наблюдаваната при възрастни, на които са приложени 40-50 mg афатиниб (вж. също точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### Друга информация относно лекарствени взаимодействия

#### *Взаимодействия с лекарствени транспортни системи*

Според данните от *in vitro* проучвания, лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на транспортерите OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и OCT3 не се считат за вероятни.

#### *Взаимодействие с цитохром P450 (CYP) ензимите*

Установено е, че при хора метаболитните реакции, катализирани от ензими, играят пренебрежима роля при метаболизма на афатиниб. Около 2 % от дозата афатиниб се метаболизира чрез FMO3, а зависимостта от CYP3A4 N-деметиране е било прекалено слабо, за да бъде отчетено количествено. Афатиниб не е инхибитор, нито индуктор на CYP ензимите. Следователно не се счита за вероятно този лекарствен продукт да взаимодейства с други лекарства, които модулират или се метаболизират от CYP ензимите.

#### *Ефект на инхибирането на UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) върху афатиниб*

Данните от *in vitro* проучвания показват, че не се считат за вероятни лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на UGT1A1.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Пероралното приложение на единични дози при мишки и плъхове показва слаб потенциал за остра токсичност на афатиниб. В проучвания с многократно перорално приложение с продължителност до 26 седмици при плъхове или 52 седмици при минипрасета основните ефекти са наблюдавани върху кожата (промени по кожата, атрофия на епитела и фоликулит при плъхове), стомашно-чревния тракт (диария, ерозия на стомашната лигавица, атрофия на епитела при плъхове и минипрасета) и бъбреците (папиларна некроза при плъхове). В зависимост от находката, тези промени са възникнали при експозиция под, в рамките на или над клинично значими нива. Освен това, при двата животински вида е наблюдавана фармакодинамично медирана атрофия на епитела на различни органи.

### Репродуктивна токсичност

Предвид механизма на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR, включително G10TRIF, могат потенциално да причинят фетално увреждане. Проучвания на ембрио-феталното развитие, проведени с афатиниб, не са показали тератогенност. Съответната обща системна експозиция (AUC) е малко по-висока (2,2 пъти при плъхове) или малко по-ниска (0,3 пъти при зайци) от нивата при пациенти.

Радиоактивно белязан афатиниб, приложен перорално на плъхове, на 11-ия ден от периода на лактация се екскретира в млякото на майките.

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове до максималната поносима доза, не е установено значимо влияние върху фертилитета. Общата системна експозиция (AUC<sub>0-24</sub>) при мъжките и женските плъхове е в рамките на или под наблюдаваната при пациенти (съответно 1,3 пъти и 0,51 пъти).

В проучване по отношение на фертилитета при плъхове до максималната поносима доза, не е установено значимо влияние върху пре-/постнаталното развитие. Най-високата системна експозиция (AUC<sub>0-24</sub>) при женските плъхове е по-ниска от наблюдаваната при пациенти (0,23 пъти).

#### Фототоксичност

Проведен е *in vitro* 3Т3 тест, който е показал, че афатиниб може да има фототоксичен потенциал.

#### Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с GIOTRIF.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална (E460)  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Кросповидон (тип А)  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

#### GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Полисорбат 80 (E433)

#### GIOTRIF 30, 40 и 50 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Полисорбат 80 (E433)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

#### Блистер и бутилка

3 години

След отваряне на бутилката лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

#### Бутилка

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC перфориран блистер с единични дози. Всеки блистер е опакован заедно със саше със сушител в ламинирана алуминиева торбичка и съдържа 7 × 1 филмирани таблетки. Видове опаковки: 7 × 1, 14 × 1 или 28 × 1 филмирани таблетки.

Полипропиленова (PP) бутилка с HDPE/PP запушалка на винт и сушител, вграден в капачката. Вид опаковка: 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки

EU/1/13/879/001  
EU/1/13/879/002  
EU/1/13/879/003  
EU/1/13/879/013

### GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки

EU/1/13/879/004  
EU/1/13/879/005  
EU/1/13/879/006  
EU/1/13/879/014

### GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки

EU/1/13/879/007  
EU/1/13/879/008  
EU/1/13/879/009  
EU/1/13/879/015

### GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 16 май 2018 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР за 20 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 × 1 филмирани таблетки  
14 × 1 филмирани таблетки  
28 × 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

Boehringer Ingelheim (лого)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР за 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 20 mg таблетки  
афатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА за 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за повече информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/013

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/013

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР за 30 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 × 1 филмирани таблетки  
14 × 1 филмирани таблетки  
28 × 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 30 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

Boehringer Ingelheim (лого)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР за 30 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 30 mg таблетки  
афатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА за 30 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за повече информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 30 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР за 40 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 × 1 филмирани таблетки  
14 × 1 филмирани таблетки  
28 × 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 40 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

Boehringer Ingelheim (лого)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР за 40 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 40 mg таблетки  
афатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА за 40 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за повече информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 40 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне да се използва в рамките на 2 месеца.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/879/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР за 50 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg афатиниб (като дималеат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 × 1 филмирани таблетки  
14 × 1 филмирани таблетки  
28 × 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

GIOTRIF 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 50 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки  
афатиниб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

Boehringer Ingelheim (лого)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР за 50 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GIOTRIF 50 mg таблетки  
афатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

Да не се отваря преди употреба.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF
3. Как да приемате GIOTRIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GIOTRIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва

GIOTRIF е лекарство, което съдържа активното вещество афатиниб. То блокира действието на група белтъци, наречени семейство ErbB (включително EGFR [рецептор на епидермалния растежен фактор или ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 и ErbB4). Тези белтъци участват в растежа и разпространението на раковите клетки и може да са засегнати от изменения (мутации) в гените, които ги произвеждат. Чрез блокиране действието на тези белтъци това лекарство може да потисне растежа и разпространението на раковите клетки.

Това лекарство се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти с конкретен вид рак на белите дробове (недребноклетъчен рак на белия дроб):

- който се характеризира с промяна (мутация) в гена на EGFR. GIOTRIF може да Ви бъде предписан като първо лечение или ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.
- от плоскоклетъчен тип, ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF

##### Не приемайте GIOTRIF

- ако сте алергични към афатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако сте жена, ако телесното Ви тегло е под 50 kg или ако имате проблеми с бъбреците. Ако някое от изброените условия се отнася за Вас, Вашият лекар може да Ви наблюдава по-внимателно, защото нежеланите реакции може да се проявят по-силно.
- ако сте имали белодробно възпаление (интерстициална белодробна болест).

- ако имате проблеми с черния дроб. Възможно е Вашият лекар да направи някои чернодробни изследвания. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако сте имали проблеми с очите, напр. тежка форма на сухота в очите, възпаление на прозрачната обвивка на предната част на окото (роговица) или ранички, засягащи външната част на окото, или ако носите контактни лещи.
- ако сте имали проблеми със сърцето. Възможно е Вашият лекар да иска да Ви наблюдава по-внимателно.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне при появата на първите симптоми.
- ако получите обрив по кожата. Важно е лечението на кожния обрив да се започне рано.
- ако внезапно се появи или се влоши задух, евентуално с кашлица или висока температура. Това може да са симптоми на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест), което може да застраши живота Ви.
- ако имате силна болка в стомаха или червата, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или подуване на корема, тъй като това може да са симптоми на разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Информирайте Вашия лекар също така, ако сте имали стомашно-чревни язви или дивертикулна болест в миналото или ако сте на съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани за лечение на болка и подуване) или стероиди (използвани за лечение на възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска.
- ако внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено съзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

### Деца и юноши

GIOTRIF не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

### Други лекарства и GIOTRIF

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, ако се приемат преди GIOTRIF, следните лекарства може да повишат нивата на GIOTRIF в кръвта и оттам риска от нежелани реакции. Поради това те трябва да се приемат колкото е възможно по-отдалечено във времето от GIOTRIF. Това означава, че е за предпочитане 6 часа (за лекарства, приемани два пъти дневно) или 12 часа (за лекарства, приемани един път дневно) преди или след GIOTRIF:

- ритонавир, кетоконазол (освен в шампоан), итраконазол, еритромицин, нелфинавир, саквинавир, които се използват за лечение на различни видове инфекции.
- верапамил, хинидин, амиодарон, които се използват при сърдечни проблеми.
- циклоспорин А, такролимус - лекарства, които влияят на имунната система.

Следните лекарства може да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на гърчове.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- рифампицин, антибиотик за лечение на туберкулоза.

Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни кога да приемате тези лекарства.

GIOTRIF може да повиши нивата в кръвта на други лекарства, включително, но не само:

- сулфасалазин, който се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, който се използва за понижаване на холестерола.

Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете тези лекарства заедно с GIOTRIF.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Не трябва да забременявате, докато сте на лечение с това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване по време на лечението и поне 1 месец след като сте приели последната доза от това лекарство, тъй като е възможно да има риск за увреждане на плода.

Ако забременеете, докато приемате това лекарство, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали лечението Ви трябва да продължи или не.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се посъветвате с Вашия лекар, тъй като организъмът Ви може да не е отделил напълно лекарството.

#### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако получите симптоми, свързани с лечението, които засягат зрението Ви (напр. зачервяване и/или дразнене на очите, сухота в очите, сълзене, чувствителност към светлина) или способността Ви за концентрация и реакция, за Вас е препоръчително да не шофирате или да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **GIOTRIF съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате GIOTRIF**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка**

Препоръчителната доза е 40 mg всеки ден.

Възможно е Вашият лекар да адаптира (да повиши или понижи) дозата, в зависимост от това как понасяте това лекарство.

### **Кога да приемате GIOTRIF**

- Важно е да приемате това лекарство без храна.
- Приемайте това лекарство най-малко 1 час преди хранене или
- Ако вече сте се нахранили, изчакайте поне 3 часа, преди да приемете това лекарство.
- Приемайте това лекарство веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден. По този начин по-лесно ще запомните да приемате това лекарство.
- Не чупете, не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.

- Погълчайте таблетката цяла, с чаша негазирана вода.

GIOTRIF трябва да се приема през устата. Ако се затруднявате да погълнете таблетката, разтворете я в чаша негазирана вода. Не трябва да използвате други течности. Пуснете таблетката във водата, без да я разтрошавате, и от време на време разбърквайте, не повече от 15 минути, докато таблетката се разпадне на много малки частици. Изпийте течността веднага. След това напълнете чашата отново с вода и я изпийте, за да се уверите, че сте приели цялото количество от лекарството.

Ако не можете да преглъщате и Ви е поставена стомашна сонда, Вашият лекар може да предложи лекарството да Ви се дава през сондата.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза GIOTRIF**

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. Може да се увеличат нежеланите реакции и затова Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви и да предприеме поддържащо лечение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете GIOTRIF**

- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемате таблетките редовно, в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж вместо една), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на GIOTRIF**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Ако не приемате това лекарство, както е предписано от Вашия лекар, Вашият рак може да нарасне отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, GIOTRIF може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някоя от посочените по-долу сериозни нежелани реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души).  
Ако диарията продължи повече от 2 дни или ако е по-сериозна, тя може да причини обезводняване (честа, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (честа) и влошаване на бъбречната функция (честа). Диарията може да се лекува. При първите признаци за диария, започнете да пиете много течности. Свържете се незабавно с Вашия лекар и започнете подходящо лечение против диария колкото може по-скоро. Трябва да имате на разположение лекарство против диария, преди да започнете приема на GIOTRIF.
- **Обрив по кожата** (много честа).  
Важно е лечението на обрива да започне рано. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появи обрив. Ако лечението против обрив не помага и обривът се влошава (например, ако

кожата Ви се бели или по нея се образуват мехури), трябва веднага да съобщите на Вашия лекар. Той може да реши да преустанови лечението Ви с GIOTRIF. Обрив може да се появи или да се влоши по части на тялото, които са изложени на слънце. Препоръчва се предпазване от слънцето със защитно облекло и слънцезащитен крем.

- **Възпаление на белия дроб** (нечеста, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест“. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако се появи или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**  
Може да се появи дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/сухота в очите се появява често, а кератит - нечесто). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако при Вас се появят или се влошат очни симптоми, като болка, зачервяване или сухота в очите.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от посочените по-горе симптоми.

Посочените по-долу други нежелани реакции също са били съобщавани:

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- намален апетит
- кръвотечение от носа
- гадене
- повръщане
- сърбеж
- суха кожа

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка, зачервяване, подуване или лющене на кожата на дланите и ходилата
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при изследване на кръвта.
- възпаление на лигавицата на пикочния мехур, придружено с парещо усещане при уриниране и честа, неотложна нужда за уриниране (цистит)
- извращение на вкуса (дисгеузия)
- болка в стомаха, нарушено храносмилане, киселини
- възпаление на устните
- понижаване на теглото
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура
- проблеми с ноктите

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на панкреаса (панкреатит)
- Разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация)
- Абнормен растеж на миглите (включително неправилно насочен растеж на миглите, който може да доведе до увреждане на повърхността на окото)

**Редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежко образуване на мехури или лющене на кожата (показателно за синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате GIOTRIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката, торбичката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. След отваряне на бутилката лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа GIOTRIF**

- Активно вещество: афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (като дималеат).
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), колоиден безводен силициев диоксид (E551), кросповидон тип А, магнезиев стеарат (E470b), хипромелоза (E464), макрогол 400, титанов диоксид (E171), талк (E553b), полисорбат 80 (E433).

### **Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката**

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки са бели до жълтеникави и кръгли. От едната им страна има вдлъбнато релефно означение „T20“, а от другата е логото на компанията Boehringer Ingelheim.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери с единични дози. Всеки блистер съдържа 7 × 1 филмирани таблетки и е опакован в алуминиева торбичка заедно със саше със сушител, който не трябва да се поглъща.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат и в полипропиленова (PP) (пластмасова) бутилка с HDPE/PP запушалка на винт и сушител, вграден в капачката. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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 A/S NUF  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF
3. Как да приемате GIOTRIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GIOTRIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва

GIOTRIF е лекарство, което съдържа активното вещество афатиниб. То блокира действието на група белтъци, наречени семейство ErbB (включително EGFR [рецептор на епидермалния растежен фактор или ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 и ErbB4). Тези белтъци участват в растежа и разпространението на раковите клетки и може да са засегнати от изменения (мутации) в гените, които ги произвеждат. Чрез блокиране действието на тези белтъци това лекарство може да потисне растежа и разпространението на раковите клетки.

Това лекарство се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти с конкретен вид рак на белите дробове (недребноклетъчен рак на белия дроб):

- който се характеризира с промяна (мутация) в гена на EGFR. GIOTRIF може да Ви бъде предписан като първо лечение или ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.
- от плоскоклетъчен тип, ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF

##### Не приемайте GIOTRIF

- ако сте алергични към афатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако сте жена, ако телесното Ви тегло е под 50 kg или ако имате проблеми с бъбреците. Ако някое от изброените условия се отнася за Вас, Вашият лекар може да Ви наблюдава по-внимателно, защото нежеланите реакции може да се проявят по-силно.
- ако сте имали белодробно възпаление (интерстициална белодробна болест).

- ако имате проблеми с черния дроб. Възможно е Вашият лекар да направи някои чернодробни изследвания. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако сте имали проблеми с очите, напр. тежка форма на сухота в очите, възпаление на прозрачната обвивка на предната част на окото (роговица) или ранички, засягащи външната част на окото, или ако носите контактни лещи.
- ако сте имали проблеми със сърцето. Възможно е Вашият лекар да иска да Ви наблюдава по-внимателно.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне при появата на първите симптоми.
- ако получите обрив по кожата. Важно е лечението на кожния обрив да се започне рано.
- ако внезапно се появи или се влоши задух, евентуално с кашлица или висока температура. Това може да са симптоми на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест), което може да застраши живота Ви.
- ако имате силна болка в стомаха или червата, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или подуване на корема, тъй като това може да са симптоми на разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Информирайте Вашия лекар също така, ако сте имали стомашно-чревни язви или дивертикулна болест в миналото или ако сте на съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани за лечение на болка и подуване) или стероиди (използвани за лечение на възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска.
- ако внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено съзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

### **Деца и юноши**

GIOTRIF не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и GIOTRIF**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, ако се приемат преди GIOTRIF, следните лекарства може да повишат нивата на GIOTRIF в кръвта и оттам риска от нежелани реакции. Поради това те трябва да се приемат колкото е възможно по-отдалечено във времето от GIOTRIF. Това означава, че е за предпочитане 6 часа (за лекарства, приемани два пъти дневно) или 12 часа (за лекарства, приемани един път дневно) преди или след GIOTRIF:

- ритонавир, кетоконазол (освен в шампоан), итраконазол, еритромицин, нелфинавир, саквинавир, които се използват за лечение на различни видове инфекции.
- верапамил, хинидин, амиодарон, които се използват при сърдечни проблеми.
- циклоспорин А, такролимус - лекарства, които влияят на имунната система.

Следните лекарства може да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на гърчове.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- рифампицин, антибиотик за лечение на туберкулоза.

Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни кога да приемате тези лекарства.

GIOTRIF може да повиши нивата в кръвта на други лекарства, включително, но не само:

- сулфасалазин, който се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, който се използва за понижаване на холестерола.

Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете тези лекарства заедно с GIOTRIF.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Не трябва да забременявате, докато сте на лечение с това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване по време на лечението и поне 1 месец след като сте приели последната доза от това лекарство, тъй като е възможно да има риск за увреждане на плода.

Ако забременеете, докато приемате това лекарство, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали лечението Ви трябва да продължи или не.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се посъветвате с Вашия лекар, тъй като организъмът Ви може да не е отделил напълно лекарството.

#### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако получите симптоми, свързани с лечението, които засягат зрението Ви (напр. зачервяване и/или дразнене на очите, сухота в очите, сълзене, чувствителност към светлина) или способността Ви за концентрация и реакция, за Вас е препоръчително да не шофирате или да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **GIOTRIF съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате GIOTRIF**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка**

Препоръчителната доза е 40 mg всеки ден.

Възможно е Вашият лекар да адаптира (да повиши или понижи) дозата, в зависимост от това как понасяте това лекарство.

### **Кога да приемате GIOTRIF**

- Важно е да приемате това лекарство без храна.
- Приемайте това лекарство най-малко 1 час преди хранене или
- Ако вече сте се нахранили, изчакайте поне 3 часа, преди да приемете това лекарство.
- Приемайте това лекарство веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден. По този начин по-лесно ще запомните да приемате това лекарство.
- Не чупете, не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.

- Погълчайте таблетката цяла, с чаша негазирана вода.

GIOTRIF трябва да се приема през устата. Ако се затруднявате да погълнете таблетката, разтворете я в чаша негазирана вода. Не трябва да използвате други течности. Пуснете таблетката във водата, без да я разтрошавате, и от време на време разбърквайте, не повече от 15 минути, докато таблетката се разпадне на много малки частици. Изпийте течността веднага. След това напълнете чашата отново с вода и я изпийте, за да се уверите, че сте приели цялото количество от лекарството.

Ако не можете да преглъщате и Ви е поставена стомашна сонда, Вашият лекар може да предложи лекарството да Ви се дава през сондата.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза GIOTRIF**

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. Може да се увеличат нежеланите реакции и затова Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви и да предприеме поддържащо лечение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете GIOTRIF**

- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемате таблетките редовно, в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж вместо една), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на GIOTRIF**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Ако не приемате това лекарство, както е предписано от Вашия лекар, Вашият рак може да нарасне отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, GIOTRIF може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някоя от посочените по-долу сериозни нежелани реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души).  
Ако диарията продължи повече от 2 дни или ако е по-сериозна, тя може да причини обезводняване (честа, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (честа) и влошаване на бъбречната функция (честа). Диарията може да се лекува. При първите признаци за диария, започнете да пиете много течности. Свържете се незабавно с Вашия лекар и започнете подходящо лечение против диария колкото може по-скоро. Трябва да имате на разположение лекарство против диария, преди да започнете приема на GIOTRIF.
- **Обрив по кожата** (много честа).  
Важно е лечението на обрива да започне рано. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появи обрив. Ако лечението против обрив не помага и обривът се влошава (например, ако

кожата Ви се бели или по нея се образуват мехури), трябва веднага да съобщите на Вашия лекар. Той може да реши да преустанови лечението Ви с GIOTRIF. Обрив може да се появи или да се влоши по части на тялото, които са изложени на слънце. Препоръчва се предпазване от слънцето със защитно облекло и слънцезащитен крем.

- **Възпаление на белия дроб** (нечеста, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест“. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако се появи или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**  
Може да се появи дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/сухота в очите се появява често, а кератит - нечесто). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако при Вас се появят или се влошат очни симптоми, като болка, зачервяване или сухота в очите.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от посочените по-горе симптоми.

Посочените по-долу други нежелани реакции също са били съобщавани:

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- намален апетит
- кръвотечение от носа
- гадене
- повръщане
- сърбеж
- суха кожа

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка, зачервяване, подуване или лющене на кожата на дланите и ходилата
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при изследване на кръвта.
- възпаление на лигавицата на пикочния мехур, придружено с парещо усещане при уриниране и честа, неотложна нужда за уриниране (цистит)
- извращение на вкуса (дисгеузия)
- болка в стомаха, нарушено храносмилане, киселини
- възпаление на устните
- понижаване на телното
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура
- проблеми с ноктите

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на панкреаса (панкреатит)
- Разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация)
- Абнормен растеж на миглите (включително неправилно насочен растеж на миглите, който може да доведе до увреждане на повърхността на окото)

**Редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежко образуване на мехури или лющене на кожата (показателно за синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате GIOTRIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката, торбичката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. След отваряне на бутилката лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа GIOTRIF**

- Активно вещество: афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (като дималеат).
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), колоиден безводен силициев диоксид (E551), кросповидон тип А, магнезиев стеарат (E470b), хипромелоза (E464), макрогол 400, титанов диоксид (E171), талк (E553b), полисорбат 80 (E433), индигокармин (E132) алуминиев лак.

### **Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката**

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки са тъмносини и кръгли. От едната им страна има вдлъбнато релефно означение „Т30“, а от другата е логото на компанията Boehringer Ingelheim.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери с единични дози. Всеки блистер съдържа 7 × 1 филмирани таблетки и е опакован в алуминиева торбичка заедно със саше със сушител, който не трябва да се поглъща.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат и в полипропиленова (PP) (пластмасова) бутилка с HDPE/PP запушалка на винт и сушител, вграден в капачката. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

## **Производитель**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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 A/S NUF  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF
3. Как да приемате GIOTRIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GIOTRIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва

GIOTRIF е лекарство, което съдържа активното вещество афатиниб. То блокира действието на група белтъци, наречени семейство ErbB (включително EGFR [рецептор на епидермалния растежен фактор или ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 и ErbB4). Тези белтъци участват в растежа и разпространението на раковите клетки и може да са засегнати от изменения (мутации) в гените, които ги произвеждат. Чрез блокиране действието на тези белтъци това лекарство може да потисне растежа и разпространението на раковите клетки.

Това лекарство се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти с конкретен вид рак на белите дробове (недребноклетъчен рак на белия дроб):

- който се характеризира с промяна (мутация) в гена на EGFR. GIOTRIF може да Ви бъде предписан като първо лечение или ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.
- от плоскоклетъчен тип, ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF

##### Не приемайте GIOTRIF

- ако сте алергични към афатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако сте жена, ако телесното Ви тегло е под 50 kg или ако имате проблеми с бъбреците. Ако някое от изброените условия се отнася за Вас, Вашият лекар може да Ви наблюдава по-внимателно, защото нежеланите реакции може да се проявят по-силно.
- ако сте имали белодробно възпаление (интерстициална белодробна болест).

- ако имате проблеми с черния дроб. Възможно е Вашият лекар да направи някои чернодробни изследвания. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако сте имали проблеми с очите, напр. тежка форма на сухота в очите, възпаление на прозрачната обвивка на предната част на окото (роговица) или ранички, засягащи външната част на окото, или ако носите контактни лещи.
- ако сте имали проблеми със сърцето. Възможно е Вашият лекар да иска да Ви наблюдава по-внимателно.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне при появата на първите симптоми.
- ако получите обрив по кожата. Важно е лечението на кожния обрив да се започне рано.
- ако внезапно се появи или се влоши задух, евентуално с кашлица или висока температура. Това може да са симптоми на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест), което може да застраши живота Ви.
- ако имате силна болка в стомаха или червата, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или подуване на корема, тъй като това може да са симптоми на разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Информирайте Вашия лекар също така, ако сте имали стомашно-чревни язви или дивертикулна болест в миналото или ако сте на съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани за лечение на болка и подуване) или стероиди (използвани за лечение на възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска.
- ако внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено съзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

### Деца и юноши

GIOTRIF не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

### Други лекарства и GIOTRIF

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, ако се приемат преди GIOTRIF, следните лекарства може да повишат нивата на GIOTRIF в кръвта и оттам риска от нежелани реакции. Поради това те трябва да се приемат колкото е възможно по-отдалечено във времето от GIOTRIF. Това означава, че е за предпочитане 6 часа (за лекарства, приемани два пъти дневно) или 12 часа (за лекарства, приемани един път дневно) преди или след GIOTRIF:

- ритонавир, кетоконазол (освен в шампоан), итраконазол, еритромицин, нелфинавир, саквинавир, които се използват за лечение на различни видове инфекции.
- верапамил, хинидин, амиодарон, които се използват при сърдечни проблеми.
- циклоспорин А, такролимус - лекарства, които влияят на имунната система.

Следните лекарства може да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на гърчове.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- рифампицин, антибиотик за лечение на туберкулоза.

Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни кога да приемате тези лекарства.

GIOTRIF може да повиши нивата в кръвта на други лекарства, включително, но не само:

- сулфасалазин, който се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, който се използва за понижаване на холестерола.

Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете тези лекарства заедно с GIOTRIF.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Не трябва да забременявате, докато сте на лечение с това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване по време на лечението и поне 1 месец след като сте приели последната доза от това лекарство, тъй като е възможно да има риск за увреждане на плода.

Ако забременеете, докато приемате това лекарство, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали лечението Ви трябва да продължи или не.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се посъветвате с Вашия лекар, тъй като организъмът Ви може да не е отделил напълно лекарството.

#### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако получите симптоми, свързани с лечението, които засягат зрението Ви (напр. зачервяване и/или дразнене на очите, сухота в очите, сълзене, чувствителност към светлина) или способността Ви за концентрация и реакция, за Вас е препоръчително да не шофирате или да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **GIOTRIF съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате GIOTRIF**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка**

Препоръчителната доза е 40 mg всеки ден.

Възможно е Вашият лекар да адаптира (да повиши или понижи) дозата, в зависимост от това как понасяте това лекарство.

### **Кога да приемате GIOTRIF**

- Важно е да приемате това лекарство без храна.
- Приемайте това лекарство най-малко 1 час преди хранене или
- Ако вече сте се нахранили, изчакайте поне 3 часа, преди да приемете това лекарство.
- Приемайте това лекарство веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден. По този начин по-лесно ще запомните да приемате това лекарство.
- Не чупете, не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.

- Погълчайте таблетката цяла, с чаша негазирана вода.

GIOTRIF трябва да се приема през устата. Ако се затруднявате да погълнете таблетката, разтворете я в чаша негазирана вода. Не трябва да използвате други течности. Пуснете таблетката във водата, без да я разтрошавате, и от време на време разбърквайте, не повече от 15 минути, докато таблетката се разпадне на много малки частици. Изпийте течността веднага. След това напълнете чашата отново с вода и я изпийте, за да се уверите, че сте приели цялото количество от лекарството.

Ако не можете да преглъщате и Ви е поставена стомашна сонда, Вашият лекар може да предложи лекарството да Ви се дава през сондата.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза GIOTRIF**

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. Може да се увеличат нежеланите реакции и затова Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви и да предприеме поддържащо лечение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете GIOTRIF**

- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемате таблетките редовно, в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж вместо една), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на GIOTRIF**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Ако не приемате това лекарство, както е предписано от Вашия лекар, Вашият рак може да нарасне отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, GIOTRIF може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някоя от посочените по-долу сериозни нежелани реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души).  
Ако диарията продължи повече от 2 дни или ако е по-сериозна, тя може да причини обезводняване (честа, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (честа) и влошаване на бъбречната функция (честа). Диарията може да се лекува. При първите признаци за диария, започнете да пиете много течности. Свържете се незабавно с Вашия лекар и започнете подходящо лечение против диария колкото може по-скоро. Трябва да имате на разположение лекарство против диария, преди да започнете приема на GIOTRIF.
- **Обрив по кожата** (много честа).  
Важно е лечението на обрива да започне рано. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появи обрив. Ако лечението против обрив не помага и обривът се влошава (например, ако

кожата Ви се бели или по нея се образуват мехури), трябва веднага да съобщите на Вашия лекар. Той може да реши да преустанови лечението Ви с GIOTRIF. Обрив може да се появи или да се влоши по части на тялото, които са изложени на слънце. Препоръчва се предпазване от слънцето със защитно облекло и слънцезащитен крем.

- **Възпаление на белия дроб** (нечеста, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест“. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако се появи или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**  
Може да се появи дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/сухота в очите се появява често, а кератит - нечесто). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако при Вас се появят или се влошат очни симптоми, като болка, зачервяване или сухота в очите.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от посочените по-горе симптоми.

Посочените по-долу други нежелани реакции също са били съобщавани:

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- намален апетит
- кръвотечение от носа
- гадене
- повръщане
- сърбеж
- суха кожа

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка, зачервяване, подуване или лющене на кожата на дланите и ходилата
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при изследване на кръвта.
- възпаление на лигавицата на пикочния мехур, придружено с парещо усещане при уриниране и честа, неотложна нужда за уриниране (цистит)
- извращение на вкуса (дисгеузия)
- болка в стомаха, нарушено храносмилане, киселини
- възпаление на устните
- понижаване на теглото
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура
- проблеми с ноктите

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на панкреаса (панкреатит)
- Разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация)
- Абнормен растеж на миглите (включително неправилно насочен растеж на миглите, който може да доведе до увреждане на повърхността на окото)

**Редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежко образуване на мехури или лющене на кожата (показателно за синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате GIOTRIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката, торбичката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. След отваряне на бутилката лекарството трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа GIOTRIF**

- Активно вещество: афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (като дималеат).
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), колоиден безводен силициев диоксид (E551), кросповидон тип А, магнезиев стеарат (E470b), хипромелоза (E464), макрогол 400, титанов диоксид (E171), талк (E553b), полисорбат 80 (E433), индигокармин (E132) алуминиев лак.

### **Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката**

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки са светлосини и кръгли. От едната им страна има вдлъбнато релефно означение „T40“, а от другата е логото на компанията Boehringer Ingelheim.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери с единични дози. Всеки блистер съдържа 7 × 1 филмирани таблетки и е опакован в алуминиева торбичка заедно със саше със сушител, който не трябва да се поглъща.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат и в полипропиленова (PP) (пластмасова) бутилка с HDPE/PP запушалка на винт и сушител, вграден в капачката. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

## **Производитель**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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 A/S NUF  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF
3. Как да приемате GIOTRIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GIOTRIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява GIOTRIF и за какво се използва

GIOTRIF е лекарство, което съдържа активното вещество афатиниб. То блокира действието на група белтъци, наречени семейство ErbB (включително EGFR [рецептор на епидермалния растежен фактор или ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 и ErbB4). Тези белтъци участват в растежа и разпространението на раковите клетки и може да са засегнати от изменения (мутации) в гените, които ги произвеждат. Чрез блокиране действието на тези белтъци това лекарство може да потисне растежа и разпространението на раковите клетки.

Това лекарство се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти с конкретен вид рак на белите дробове (недребноклетъчен рак на белия дроб):

- който се характеризира с промяна (мутация) в гена на EGFR. GIOTRIF може да Ви бъде предписан като първо лечение или ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.
- от плоскоклетъчен тип, ако предходната Ви химиотерапия не е била достатъчна.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете GIOTRIF

##### Не приемайте GIOTRIF

- ако сте алергични към афатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако сте жена, ако телесното Ви тегло е под 50 kg или ако имате проблеми с бъбреците. Ако някое от изброените условия се отнася за Вас, Вашият лекар може да Ви наблюдава по-внимателно, защото нежеланите реакции може да се проявят по-силно.
- ако сте имали белодробно възпаление (интерстициална белодробна болест).

- ако имате проблеми с черния дроб. Възможно е Вашият лекар да направи някои чернодробни изследвания. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако сте имали проблеми с очите, напр. тежка форма на сухота в очите, възпаление на прозрачната обвивка на предната част на окото (роговица) или ранички, засягащи външната част на окото, или ако носите контактни лещи.
- ако сте имали проблеми със сърцето. Възможно е Вашият лекар да иска да Ви наблюдава по-внимателно.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне при появата на първите симптоми.
- ако получите обрив по кожата. Важно е лечението на кожния обрив да се започне рано.
- ако внезапно се появи или се влоши задух, евентуално с кашлица или висока температура. Това може да са симптоми на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест), което може да застраши живота Ви.
- ако имате силна болка в стомаха или червата, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или подуване на корема, тъй като това може да са симптоми на разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Информирайте Вашия лекар също така, ако сте имали стомашно-чревни язви или дивертикулна болест в миналото или ако сте на съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани за лечение на болка и подуване) или стероиди (използвани за лечение на възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска.
- ако внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено съзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

### **Деца и юноши**

GIOTRIF не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и GIOTRIF**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, ако се приемат преди GIOTRIF, следните лекарства може да повишат нивата на GIOTRIF в кръвта и оттам риска от нежелани реакции. Поради това те трябва да се приемат колкото е възможно по-отдалечено във времето от GIOTRIF. Това означава, че е за предпочитане 6 часа (за лекарства, приемани два пъти дневно) или 12 часа (за лекарства, приемани един път дневно) преди или след GIOTRIF:

- ритонавир, кетоконазол (освен в шампоан), итраконазол, еритромицин, нелфинавир, саквинавир, които се използват за лечение на различни видове инфекции.
- верапамил, хинидин, амиодарон, които се използват при сърдечни проблеми.
- циклоспорин А, такролимус - лекарства, които влияят на имунната система.

Следните лекарства може да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на гърчове.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растително лекарство за лечение на депресия.
- рифампицин, антибиотик за лечение на туберкулоза.

Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни кога да приемате тези лекарства.

GIOTRIF може да повиши нивата в кръвта на други лекарства, включително, но не само:

- сулфасалазин, който се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, който се използва за понижаване на холестерола.

Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете тези лекарства заедно с GIOTRIF.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Не трябва да забременявате, докато сте на лечение с това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване по време на лечението и поне 1 месец след като сте приели последната доза от това лекарство, тъй като е възможно да има риск за увреждане на плода.

Ако забременеете, докато приемате това лекарство, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали лечението Ви трябва да продължи или не.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се посъветвате с Вашия лекар, тъй като организъмът Ви може да не е отделил напълно лекарството.

#### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако получите симптоми, свързани с лечението, които засягат зрението Ви (напр. зачервяване и/или дразнене на очите, сухота в очите, сълзене, чувствителност към светлина) или способността Ви за концентрация и реакция, за Вас е препоръчително да не шофирате или да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **GIOTRIF съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате GIOTRIF**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка**

Препоръчителната доза е 40 mg всеки ден.

Възможно е Вашият лекар да адаптира (да повиши или понижи) дозата, в зависимост от това как понасяте това лекарство.

### **Кога да приемате GIOTRIF**

- Важно е да приемате това лекарство без храна.
- Приемайте това лекарство най-малко 1 час преди хранене или
- Ако вече сте се нахранили, изчакайте поне 3 часа, преди да приемете това лекарство.
- Приемайте това лекарство веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден. По този начин по-лесно ще запомните да приемате това лекарство.
- Не чупете, не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.

- Погълчайте таблетката цяла, с чаша негазирана вода.

GIOTRIF трябва да се приема през устата. Ако се затруднявате да погълнете таблетката, разтворете я в чаша негазирана вода. Не трябва да използвате други течности. Пуснете таблетката във водата, без да я разтрошавате, и от време на време разбърквайте, не повече от 15 минути, докато таблетката се разпадне на много малки частици. Изпийте течността веднага. След това напълнете чашата отново с вода и я изпийте, за да се уверите, че сте приели цялото количество от лекарството.

Ако не можете да преглъщате и Ви е поставена стомашна сонда, Вашият лекар може да предложи лекарството да Ви се дава през сондата.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза GIOTRIF**

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. Може да се увеличат нежеланите реакции и затова Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви и да предприеме поддържащо лечение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете GIOTRIF**

- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви предписана доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемате таблетките редовно, в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж вместо една), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на GIOTRIF**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Ако не приемате това лекарство, както е предписано от Вашия лекар, Вашият рак може да нарасне отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, GIOTRIF може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някоя от посочените по-долу сериозни нежелани реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души).  
Ако диарията продължи повече от 2 дни или ако е по-сериозна, тя може да причини обезводняване (честа, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (честа) и влошаване на бъбречната функция (честа). Диарията може да се лекува. При първите признаци за диария, започнете да пиете много течности. Свържете се незабавно с Вашия лекар и започнете подходящо лечение против диария колкото може по-скоро. Трябва да имате на разположение лекарство против диария, преди да започнете приема на GIOTRIF.
- **Обрив по кожата** (много честа).  
Важно е лечението на обрива да започне рано. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появи обрив. Ако лечението против обрив не помага и обривът се влошава (например, ако

кожата Ви се бели или по нея се образуват мехури), трябва веднага да съобщите на Вашия лекар. Той може да реши да преустанови лечението Ви с GIOTRIF. Обрив може да се появи или да се влоши по части на тялото, които са изложени на слънце. Препоръчва се предпазване от слънцето със защитно облекло и слънцезащитен крем.

- **Възпаление на белия дроб** (нечеста, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест“. Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако се появи или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**  
Може да се появи дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/сухота в очите се появява често, а кератит - нечесто). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако при Вас се появят или се влошат очни симптоми, като болка, зачервяване или сухота в очите.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от посочените по-горе симптоми.

Посочените по-долу други нежелани реакции също са били съобщавани:

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- намален апетит
- кръвотечение от носа
- гадене
- повръщане
- сърбеж
- суха кожа

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка, зачервяване, подуване или лющене на кожата на дланите и ходилата
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при изследване на кръвта.
- възпаление на лигавицата на пикочния мехур, придружено с парещо усещане при уриниране и честа, неотложна нужда за уриниране (цистит)
- извращение на вкуса (дисгеузия)
- болка в стомаха, нарушено храносмилане, киселини
- възпаление на устните
- понижаване на теглото
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура
- проблеми с ноктите

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на панкреаса (панкреатит)
- Разкъсване на стената на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация)
- Абнормен растеж на миглите (включително неправилно насочен растеж на миглите, който може да доведе до увреждане на повърхността на окото)

**Редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежко образуване на мехури или лющене на кожата (показателно за синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате GIOTRIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, торбичката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа GIOTRIF**

- Активно вещество: афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg афатиниб (като дималеат).
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), колоиден безводен силициев диоксид (E551), кросповидон тип А, магнезиев стеарат (E470b), хипромелоза (E464), макрогол 400, титанов диоксид (E171), талк (E553b), полисорбат 80 (E433), индигокармин (E132) алуминиев лак.

### **Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката**

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки са тъмносини и овални. От едната им страна има вдлъбнато релефно означение „T50“, а от другата е логото на компанията Boehringer Ingelheim.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери с единични дози. Всеки блистер съдържа 7 × 1 филмирани таблетки и е опакован в алуминиева торбичка заедно със саше със сушител, който не трябва да се поглъща.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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 A/S NUF  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.