

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (afatinib) (под формата на дималеат).

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 118 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла до жълтеникава, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно обозначение - код "T20" от едната страна и емблемата на компанията „Boehringer Ingelheim” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

GIOTRIF, използван самостоятелно, е показан за лечение на нелекувани с ТКИ на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) възрастни пациенти, страдащи от локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и) (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 дневно може да се има предвид при пациенти, които понасят дозата от 40 mg дневно (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен >1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ)) през първите 3 седмици. Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg.

Корекция на дозата при нежелани реакции

Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладяни 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 ^a	Препоръчителна дозировка	
Степен 1 или 2	Без прекъсване ^b	Без корекция на дозата
Степен 2 (продължителни ^c или непоносими) или Степен ≥ 3	Прекъсване до степен 0/1 ^b	Възобновяване при понижаване на дозата със стъпка от 10 mg ^d

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

^b В случай на диария, приемът на антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) трябва да започне незабавно и да продължи при упорита диария, докато спрат кашавите изпражнения.

^c > 48 часа диария и/или > 7 дни обрив

^d Ако пациентът покаже непоносимост към 20 mg дневно, 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 съответното подходящо лечение (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 на 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 (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).

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността, фармакокинетиката и ефективността на този лекарствен продукт не са проучвани в клинично изпитване специално при пациенти с бъбречни увреждания. Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Експозицията на афатиниб не се променя значително 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 при педиатричната популация за показанието НДКРБД. Поради това не се препоръчва лечение на деца или юноши с този лекарствен продукт.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода. Ако не е възможно поглъщане на цяла таблетка, таблетките трябва да се разтворят 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 суспензия трябва да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с около 100 ml вода, която също трябва да се изпие. Суспензията 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

Оценяване 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 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 фатален изход. Обикновено диарията е възниквала през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 е възниквала 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 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 след като 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 въвеждане на електролити и течности.

Нежелани реакции, свързани с кожата

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 акнеформен обрив, който може да възникне 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 справянето с подобни дерматологични ефекти.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации, включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън. 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 възникване на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се стриктно наблюдение 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 над 3 800 лекувани пациенти.

Нежелани реакции, подобни на ИББ, от степен ≥ 3 според СТСАЕ са съобщени при 0,5% от пациентите. 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 прегледани, 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 съответното необходимо лечение (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечение 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 подлежащо злокачествено заболяване. Препоръчва се периодично провеждане на чернодробни функционални тестове при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване. Повишение от степен 3 на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) е наблюдавано при 2,4% от пациентите с нормални чернодробни показатели на изходно ниво, които са лекувани с 40 mg/дневно, а около 3,5 пъти по-високи са техните стойности при пациентите с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво (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.

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 потърси 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 изтласкване (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 изтласкване е под долната граница на нормата за лечебното заведение, трябва да се обмисли консултация с кардиолог и прекъсване или прекратяване на лечението.

Взаимодействия с Р-гликопротеин (P-gp)

Едновременното лечение с мощни индуктори на Р-gp 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, Ларр 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 други лекарствени транспортни системи

Ефекти на инхибиторите на Р-gp и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) върху афатиниб

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат на Р-gp и BCRP. Когато мощният инхибитор на Р-gp и BCRP ритонавир (200 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни), е прилаган 1 час преди единична доза от 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 или 6 часа след доза от 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 мощните инхибитори на Р-gp (включително, но не само, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, еритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) чрез приложение на максимален интервал, за предпочитане 6 или 12 часа преди или след GIOTRIF. (вж. точка 4.2).

Действие на индуктори на Р-gp върху афатиниб

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

Действие на афатиниб върху субстрати на Р-gp

Данните от *in vitro* проучвания показват, че афатиниб е умерен инхибитор на Р-gp. Въпреки това обаче, 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-gp.

Взаимодействие с BCRP

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

Влияние на храната върху афатиниб

Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и GIOTRIF предизвиква значително 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 не 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 потенциал да предизвикат фетални увреждания. Проучванията при животни с афатиниб не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В проучванията при животни не са наблюдавани признаци на тератогенност до и включително дозови нива, които са летални за майката. Неблагоприятните промени са били ограничени до токсични дозови нива. Въпреки това, системната експозиция, достигната при животните, е била сходна или под нивата, наблюдавани при пациенти (вж. точка 5.3).

Времето, необходимо за пълното елиминиране на афатиниб, не е известно. Данни за употребата на този лекарствен продукт при бременни жени липсват или са ограничени, поради което рискът при хора не е известен. Ако GIOTRIF се използва по време на бременността или ако пациентка забременее докато приема или след като е приемала GIOTRIF, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват, че афатиниб се излъчва в млякото (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни се счита за вероятно афатиниб да се излъчва в кърмата при хора. 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. Данните от неклинични токсикологични проучвания показват ефекти върху репродуктивните органи при високи дози. Следователно, не може да се изключи неблагоприятен ефект от този лекарствен продукт върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекта 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 лечение са съобщени нежелани реакции от страна на очите (конюнктивит, очна сухота, кератит) (вж. точка 4.8), които могат да засегнат способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Обобщение на профила на безопасност

Видовете нежелани лекарствени реакции (НЛР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. В Таблица 2 е посочено обобщение на всички НЛР. Най-честите НЛР са били диария и кожни реакции (вж. точка 4.4), както и стоматит и паронихия (вж. също Таблица 3). Нежелани реакции, подобни на ИББ, са съобщени при 0,7% от пациентите, лекувани с афатиниб. 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 НЛР е имало при 57% от пациентите. Процентът на преустановяване на лечението поради НЛР диария и обрив/акне е съответно 1,3% и 0%.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации,

включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън, 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 НЛР, събрани от всички изпитвания на НДКРБД, проведени с GIOTRIF, прилаган веднъж дневно в дози от 40 mg (N=497) или 50 mg (N=1638), като самостоятелно лечение. Следните определения се използват за класифициране на НЛР 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 честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на НЛР по категория на честотата

Телесна система	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации	Паронихия ¹	Цистит	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия	
Нарушения на нервната система		Дисгеузия	
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухота на очите	Кератит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Ринорея	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария Стоматит ²	Диспепсия Хейлит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишено ниво на аланин аминотрансфераза Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ³ Акнеформен дерматит ⁴ Сърбеж ⁵ Суха кожа ⁶	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	
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		Понижение на теллото	

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

- ² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата
- ³ Включва групата от предпочитани термини за обриви
- ⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит
- ⁵ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж
- ⁶ Включва суха кожа, напукана кожа

Описание на определени нежелани реакции

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

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

	GIOTRIF (40 mg дневно) N=229			Пеметрексед/ Цисплатин N=111		
Степен по NCI-CTC	Всякаква степен	3	4	Всякаква степен	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия ¹	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 ²	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 ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Акнеформен дерматит ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Суха кожа ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Сърбеж ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теглото	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

³ Включва групата от предпочитани термини за обриви

⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит

⁵ Включва суха кожа, напукана кожа

⁶ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (включително повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са били 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).

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 реакции, като гадене, повръщане, астения, замаяност, главоболие, коремна болка и повишено ниво на амилаза (<1,5 пъти над ГГН). И двамата юноши са се възстановили от тези нежелани реакции.

Лечение

Този лекарствен продукт няма специфичен антидот. При подозирано предозиране приемът на GIOTRIF трябва да се преустанови и да се предприеме поддържащо лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE13

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 мутации в екзон 18 (G719X) и екзон 21 (L861Q) са особено чувствителни към лечение с афатиниб в неклинични и клинични условия.

Афатиниб поддържа значително антитуморно действие при клетъчни линии на НДКРБД *in vitro* и/или туморни модели *in vivo* (ксенографи или трансгенетични модели), активирани от мутирани изоформи на EGFR, за които е известно, че са резистентни на обратимите EGFR инхибитори ерлотиниб и гефитиниб, напр. T790M или T854A. Клинично е доказано и действие при тумори с мутацията T790M в екзон 20. Наблюдавано е ограничено неклинично и/или клинично действие при НДКРБД тумори с инсерционни мутации в екзон 20.

Клинична ефикасност и безопасност

LUX-Lung 3

Като първа линия на лечение, ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с позитивен за EGFR мутация 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 (PCR) (TheraScreen®: 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/цисплатин. От рандомизираните пациенти 65% са от женски пол, при средна възраст 61 години, функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39%) или 1 (61%), 26% са от европейската раса, а 72% са азиатци.

Първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия (PFS) според независима оценка. Към момента на първичния анализ за общо 45 (20%) пациенти, лекувани с GIOTRIF, и 3 (3%) пациенти, лекувани с химиотерапия, е известно, че са живи и без прогресия на заболяването, като тези резултати са цензурирани във фигура 1 и таблица 4.

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

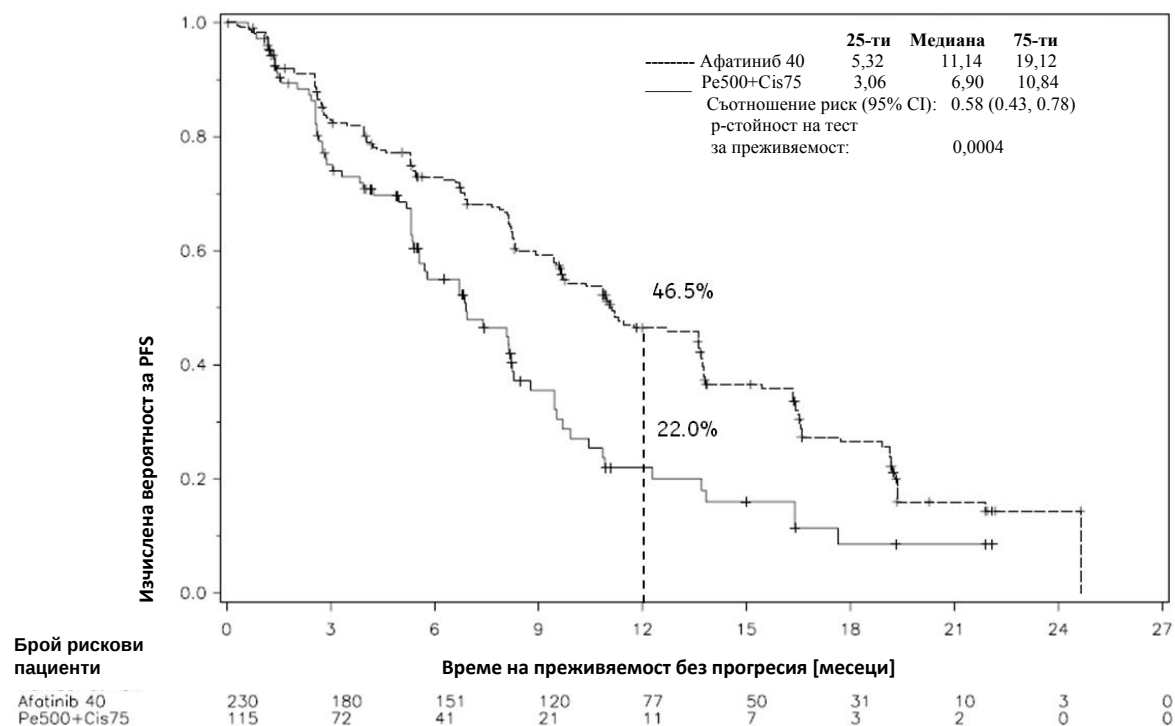


Таблица 4: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин в изпитването LUX-Lung 3 въз основа на първичния анализ (независима оценка)

	GIOTRIF (N=230)	Пеметрексед /Цисплатин (N=115)	Коефициент на риска (HR)/ Съотношение на шансовете (OR) (ДИ 95%)	Р стойност
PFS, обща популация в изпитването				
Месеци (медиана)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
1-годишна PFS	46,5%	22,0%	-	-
Честота на обективен отговор (CR+PR) ¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77-7,83)	<0,0001
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана) ²	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

¹ CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; SD = стабилно заболяване

² Актуализиран анализ на OS към януари 2013 г.

В предварително определена подгрупа с чести мутации (Del 19, L858R) при GIOTRIF (N=204) и химиотерапия (N=104), средната PFS е 13,6 месеца спрямо 6,9 месеца (KP 0,47, ДИ 95% 0,34-0,65, p<0,0001), а средната OS е 30,3 месеца спрямо 26,2 месеца (HR 0,82, ДИ 95% 0,59-1,14, p = 0,2244).

Ползата по отношение на PFS е придружена от подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването и удължаване на времето до влошаване (вж. таблица 5). Средните скорове във времето по отношение на общото качество на живот, общия здравен и физически статус и роля, и когнитивната функция са били значително по-добри при приемащите GIOTRIF.

Таблица 5: Резултати според симптомите при GIOTRIF спрямо химиотерапия в изпитване LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	Кашлица	Диспнея	Болка
% от пациентите с подобрене ^a	67% спрямо 60%; p=0,2444	64% спрямо 50%; p=0,0103	59% спрямо 48%; p=0,0513
Удължаване на времето до влошаване (месеци) ^a	NR ^b спрямо 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 спрямо 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 спрямо 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a представени стойности за GIOTRIF спрямо химиотерапия

^b NR= непостигнато

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 е изпитване от 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 честота на Обективен отговор (ORR) е 65,6%, а на Контрол на заболяването (DCR) – 86,9% според независима оценка. Медианата на преживяемост без прогресия (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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите

от проучванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието НДКРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на GIOTRIF C_{max} на афатиниб са наблюдавани в продължение на приблизително 2 до 5 часа след прилагане на дозата. Стойностите на C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ 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_{max}) и 39% ($AUC_{0-\infty}$), 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 нековалентно (традиционно свързване с протеините) и ковалентно.

Биотрансформация

Ензимно катализираните метаболитни реакции играят пренебрежима роля по отношение на афатиниб *in vivo*. Ковалентните адукти 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 възстановяват в изпражненията, а 4,3% - в урината. Основното съединение афатиниб съставлява 88% от възстановената доза. Терминалният полуживот на афатиниб е приблизително 37 часа. Концентрациите на афатиниб достигат стационарно състояние след 8 дни при многократен прием на афатиниб, което води до 2,77-кратно ($AUC_{0-\infty}$) и 2,11-кратно кумулиране (C_{max}).

Специални популации

Бъбречно увреждане

По-малко от 5% от единична доза афатиниб се излъчва през бъбреците. Безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на GIOTRIF не са проучвани специално при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори изглежда, че не е необходимо коригиране на дозите при пациенти със слабо или умерено бъбречно увреждане (вж. точка „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации” по-долу и точка 4.2).

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 еднократна доза от 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 ($AUC_{t,ss}$) се е повишила с 26% при пациент с тегло 42 kg (2,5-ти персентил) и се е понижала с 22% при пациент с тегло 95 kg (97,5-ти персентил) спрямо пациент с тегло 62 kg (средното телесно тегло на пациентите от общата популация).

Пол

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

Раса

Расата не е оказва влияние върху фармакокинетиката на афатиниб според популационния фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти от групите на монголоидната, европейдната 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 mL/min или 30 mL/min експозицията ($AUC_{t,ss}$) на афатиниб се повишава съответно с 13% и 42%, и се понижава съответно с 6% и 20% при пациенти с $CrCL$ 90 mL/min или 120 mL/min, в сравнение с пациент с $CrCL$ 79 mL/min (медиана на $CrCL$ при пациентите от анализираната обща популация).

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане, установено чрез отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове, то няма връзка със значими промени в експозицията на афатиниб. Данните при умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени.

Други характеристики на пациентите/присъщи фактори

Другите характеристики/ вътрешни фактори при пациенти, за които е установено, че оказват значително влияние върху експозицията на афатиниб, са: функционалният статус по ECOG, нивата на лактат дехидрогеназа, нивата на алкална 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.

Друга информация относно лекарствени взаимодействия

Взаимодействия с лекарствени транспортни системи

Според данните от *in vitro* проучвания, лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на транспортерите OATB1B1, 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 зависимото 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-глюкуронилтрансфераза 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 еднократни 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 си на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR, включително GIOTRIF, могат потенциално да причинят фетално увреждане. Проучвания на ембрио-феталното развитие, проведени с афатиниб не са показали тератогенен потенциал. Съответната обща системна експозиция (AUC) е била 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 е излъчил в млякото на майките.

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху фертилитета. Общата системна експозиция (AUC₀₋₂₄), при мъжките и женските плъхове е била в рамките на или под експозицията при пациенти (съответно 1,3 пъти и 0,51 пъти).

В проучване по отношение на фертилитета при плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху пренаталното и постнаталното развитие. Най-високата системна експозиция (AUC₀₋₂₄) при женските плъхове е била по-ниска от наблюдаваната при пациенти (0,23 пъти).

Фототоксичност

Проведен е *in vitro* 3T3 тест, който е показал, че афатиниб може да има фототоксичен потенциал.

Карциногенност

Проучвания на карциногенния потенциал 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

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран еднодозов блистер от PVC/PVDC. Всеки блистер е опакован заедно със саше със сушител в ламинирана алуминиева торбичка и съдържа 7 x 1 филмирани таблетки . Видове опаковки: 7 x 1, 14 x 1 или 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 25 Септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (afatinib) (под формата на дималеат).

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 176 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

GIOTRIF, използван самостоятелно, е показан за лечение на нелекувани с ТКИ рецептора на епидермалния растежен фактор на EGFR възрастни пациенти, страдащи от локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и) (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 дневно може да се има предвид при пациенти, които понасят дозата от 40 mg дневно (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен >1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ)) през първите 3 седмици. Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg.

Корекция на дозата при нежелани реакции

Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладяни 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 ^a	Препоръчителна дозировка	
Степен 1 или 2	Без прекъсване ^b	Без корекция на дозата
Степен 2 (продължителни ^c или непоносими) или Степен ≥ 3	Прекъсване до степен 0/1 ^b	Възобновяване при понижаване на дозата със стъпка от 10 mg ^d

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

^b В случай на диария, приемът на антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) трябва да започне незабавно и да продължи при упорита диария, докато спрат кашавите изпражнения.

^c > 48 часа диария и/или > 7 дни обрив

^d Ако пациентът покаже непоносимост към 20 mg дневно, 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 съответното подходящо лечение (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 на масимален 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 (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).

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността, фармакокинетиката и ефективността на този лекарствен продукт не са проучвани в клинично изпитване специално при пациенти с бъбречни увреждания. Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Експозицията на афатиниб не се променя значително 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 при педиатричната популация за показанието НДКРБД. Поради това не се препоръчва лечение на деца или юноши с този лекарствен продукт.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода. Ако не е възможно поглъщане на цяла таблетка, таблетките трябва да се разтворят 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 суспензия трябва да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с около 100 ml вода, която също трябва да се изпие. Суспензията 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

Оценяване 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 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 фатален изход. Обикновено диарията е възниквала през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 е възниквала 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 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 след като 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 въвеждане на електролити и течности.

Нежелани реакции, свързани с кожата

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 акнеформен обрив, който може да възникне 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 справянето с подобни дерматологични ефекти.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън. 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 възникване на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се стриктно наблюдение 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 над 3 800 лекувани пациенти.

Нежелани реакции, подобни на ИББ, от степен ≥ 3 според CTCAE са съобщени при 0,5% от пациентите. Не са проучвани пациенти с анамнеза за ИББ.

Всички пациенти с развитие на остри и/или необяснимо влошаване на белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет) трябва да бъдат внимателно прегледани, 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 съответното необходимо лечение (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечение 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 подлежащо злокачествено заболяване. Препоръчва се периодично провеждане на чернодробни функционални тестове при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване. Повишение от степен 3 на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) е наблюдавано при 2,4% от пациентите с нормални чернодробни показатели на изходно ниво, които са лекувани с 40 mg/дневно, а около 3,5 пъти по-високи са техните стойности при пациентите с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво (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.

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 потърси офталмолог. Ако се потвърди диагнозата 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 изтласкване (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 изтласкване е под долната граница на нормата за лечебното заведение, трябва да се обмисли консултация с кардиолог и прекъсване или прекратяване на лечението.

Взаимодействия с Р-гликопротеин (Р-gr)

Едновременното лечение с мощни индуктори на Р-gr 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, Ларр 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 други лекарствени транспортни системи

Ефекти на инхибиторите на Р-gr и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) върху афатиниб

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат на Р-gr и BCRP. Когато мощният инхибитор на Р-gr и BCRP ритонавир (200 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни), е прилаган 1 час преди единична доза от 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 или 6 часа след доза от 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 мощните инхибитори на Р-gr (включително, но не само, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, еритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) чрез приложение на максимален интервал, за предпочитане 6 или 12 часа преди или след GIOTRIF. (вж. точка 4.2).

Действие на индуктори на Р-gr върху афатиниб

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

Действие на афатиниб върху субстрати на Р-gr

Данните от *in vitro* проучвания показват, че афатиниб е умерен инхибитор на Р-gr. Въпреки това обаче, 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-gr.

Взаимодействие с BCRP

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

Влияние на храната върху афатиниб

Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и GIOTRIF предизвиква значително 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 потенциал да предизвикат фетални увреждания. Проучванията при животни с афатиниб не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В проучванията при животни не са наблюдавани признаци на тератогенност до и включително дозови нива, които са летални за майката. Неблагоприятните промени са били ограничени до токсични дозови нива. Въпреки това, системната експозиция, достигната при животните, е била сходна или под нивата, наблюдавани при пациенти (вж. точка 5.3).

Времето, необходимо за пълното елиминиране на афатиниб, не е известно. Данни за употребата на този лекарствен продукт при бременни жени липсват или са ограничени, поради което рискът при хора не е известен. Ако GIOTRIF се използва по време на бременността или ако пациентка забременее докато приема или след като е приемала GIOTRIF, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват, че афатиниб се излъчва в млякото (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни се счита за вероятно афатиниб да се излъчва в кърмата при хора. 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. Данните от неклинични токсикологични проучвания показват ефекти върху репродуктивните органи при високи дози. Следователно, не може да се изключи неблагоприятен ефект от този лекарствен продукт върху фертилитета при хора.

4.7 Ефект 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 лечение са съобщени нежелани реакции от страна на очите (конюнктивит, очна сухота, кератит) (вж. точка 4.8), които могат да засегнат способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Обобщение на профила на безопасност

Видовете нежелани лекарствени реакции (НЛР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. В Таблица 2 е посочено обобщение на всички НЛР. Най-честите НЛР са били диария и кожни реакции (вж. точка 4.4), както и стоматит и паронихия (вж. също Таблица 3). Нежелани реакции, подобни на ИББ, са съобщени при 0,7% от пациентите, лекувани с афатиниб. 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 НЛР е имало при 57% от пациентите. Процентът на преустановяване на лечението поради НЛР диария и обрив/акне е съответно 1,3% и 0%.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и екسفолциации,

включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън, 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 НЛР, събрани от всички изпитвания на НДКРБД, проведени с GIOTRIF, прилаган веднъж дневно в дози от 40 mg (N=497) или 50 mg (N=1638), като самостоятелно лечение. Следните определения се използват за класифициране на НЛР 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 честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на НЛР по категория на честотата

Телесна система	Много чести ($> 1/10$)	Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации	Паронихия ¹	Цистит	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия	
Нарушения на нервната система		Дисгеузия	
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухота на очите	Кератит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Ринорея	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария Стоматит ²	Диспепсия Хейлит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишено ниво на аланин аминотрансфераза Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ³ Акнеформен дерматит ⁴ Сърбеж ⁵ Суха кожа ⁶	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	
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		Понижение на теллото	

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

- ² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата
- ³ Включва групата от предпочитани термини за обриви
- ⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит
- ⁵ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж
- ⁶ Включва суха кожа, напукана кожа

Описание на определени нежелани реакции

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

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

	GIOTRIF (40 mg дневно) N=229			Пеметрексед/ Цисплатин N=111		
Степен по NCI-CTC	Всякаква степен	3	4	Всякаква степен	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия ¹	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 ²	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 ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Акнеформен дерматит ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Суха кожа ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Сърбеж ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теглото	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

³ Включва групата от предпочитани термини за обриви

⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит

⁵ Включва суха кожа, напукана кожа

⁶ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (включително повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са били 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).

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 реакции, като гадене, повръщане, астения, замаяност, главоболие, коремна болка и повишено ниво на амилаза (<1,5 пъти над ГГН). И двамата юноши са се възстановили от тези нежелани реакции.

Лечение

Този лекарствен продукт няма специфичен антидот. При подозирано предозиране приемът на GIOTRIF трябва да се преустанови и да се предприеме поддържащо лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE13

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 активирани 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.

Афатиниб поддържа значително антитуморно действие при клетъчни линии на НДКРБД *in vitro* и/или туморни модели *in vivo* (ксенографи или трансгенетични модели), активирани от мутирани изоформи на EGFR, за които е известно, че са резистентни на обратимите EGFR инхибитори ерлотиниб и гефитиниб, напр. T790M или T854A. Клинично е доказано и действие при тумори с мутацията T790M в екзон 20. Наблюдавано е ограничено неклинично и/или клинично действие при НДКРБД тумори с инсерционни мутации в екзон 20.

Клинична ефикасност и безопасност

LUX-Lung 3

Като първа линия на лечение, ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с позитивен за EGFR мутация 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 (PCR) (TheraScreen®: 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/цисплатин. От рандомизираните пациенти 65% са от женски пол, при средна възраст 61 години, функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39%) или 1 (61%), 26% са от европейската раса, а 72% са азиатци.

Първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия (PFS) според независима оценка. Към момента на първичния анализ за общо 45 (20%) пациенти, лекувани с GIOTRIF, и 3 (3%) пациенти, лекувани с химиотерапия, е известно, че са живи и без прогресия на заболяването, като тези резултати са цензурирани във фигура 1 и таблица 4.

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

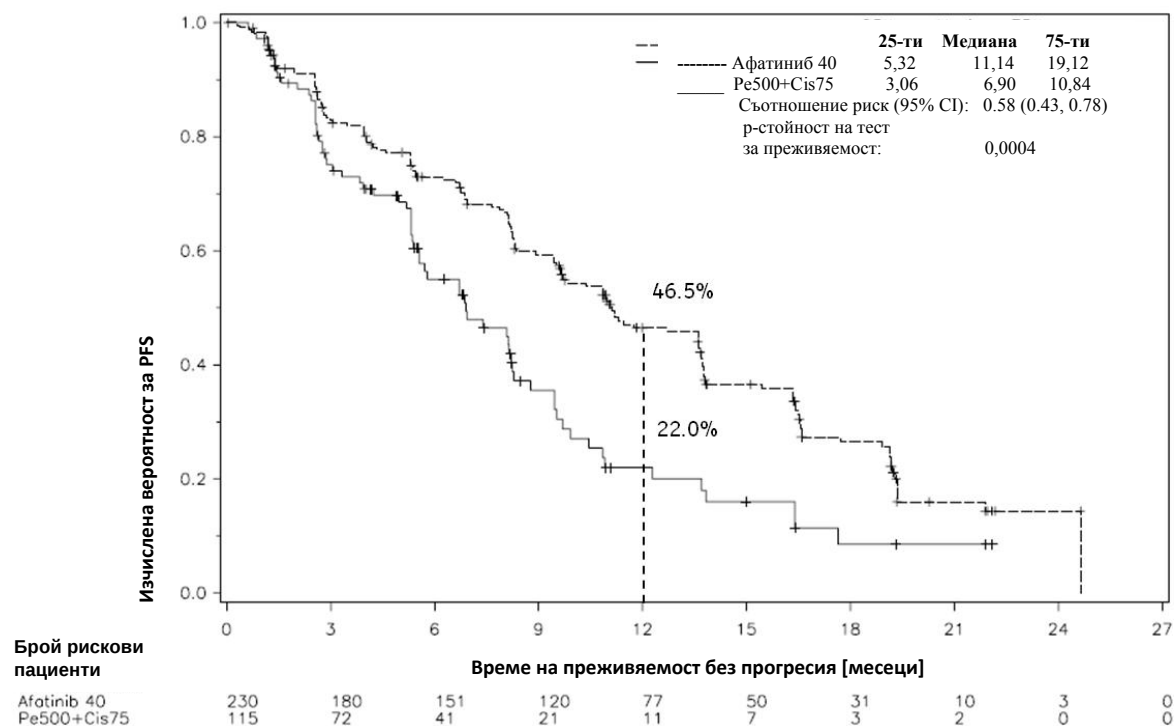


Таблица 4: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин в изпитването LUX-Lung 3 въз основа на първичния анализ (независима оценка)

	GIOTRIF (N=230)	Пеметрексед /Цисплатин (N=115)	Коефициент на риска (HR)/ Съотношение на шансовете (OR) (ДИ 95%)	Р стойност
PFS, обща популация в изпитването				
Месеци (медиана)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
1-годишна PFS	46,5%	22,0%	-	-
Честота на обективен отговор (CR+PR) ¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77-7,83)	<0,0001
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана) ²	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

¹ CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; SD = стабилно заболяване

² Актуализиран анализ на OS към януари 2013 г.

В предварително определена подгрупа с чести мутации (Del 19, L858R) при GIOTRIF (N=204) и химиотерапия (N=104), средната PFS е 13,6 месеца спрямо 6,9 месеца (KP 0,47, ДИ 95% 0,34-0,65, p<0,0001), а средната OS е 30,3 месеца спрямо 26,2 месеца (HR 0,82, ДИ 95% 0,59-1,14, p = 0,2244).

Ползата по отношение на PFS е придружена от подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването и удължаване на времето до влошаване (вж. таблица 5). Средните скорове във времето по отношение на общото качество на живот, общия здравен и физически статус и роля, и когнитивната функция са били значително по-добри при приемащите GIOTRIF.

Таблица 5: Резултати според симптомите при GIOTRIF спрямо химиотерапия в изпитване LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	Кашлица	Диспнея	Болка
% от пациентите с подобрене ^a	67% спрямо 60%; p=0,2444	64% спрямо 50%; p=0,0103	59% спрямо 48%; p=0,0513
Удължаване на времето до влошаване (месеци) ^a	NR ^b спрямо 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 спрямо 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 спрямо 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a представени стойности за GIOTRIF спрямо химиотерапия

^b NR= непостигнато

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 е изпитване от 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 честота на Обективен отговор (ORR) е 65,6%, а на Контрол на заболяването (DCR) – 86,9% според независима оценка. Медианата на преживяемост без прогресия (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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите

от проучванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието НДКРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на GIOTRIF C_{max} на афатиниб са наблюдавани в продължение на приблизително 2 до 5 часа след прилагане на дозата. Стойностите на C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ 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_{max}) и 39% ($AUC_{0-\infty}$), 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 нековалентно (традиционно свързване с протеините) и ковалентно.

Биотрансформация

Ензимно катализираните метаболитни реакции играят пренебрежима роля по отношение на афатиниб *in vivo*. Ковалентните адукти 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 възстановяват в изпражненията, а 4,3% - в урината. Основното съединение афатиниб съставлява 88 % от възстановената доза. Терминалният полуживот на афатиниб е приблизително 37 часа. Концентрациите на афатиниб достигат стационарно състояние след 8 дни при многократен прием на афатиниб, което води до 2,77-кратно ($AUC_{0-\infty}$) и 2,11-кратно кумулиране (C_{max}).

Специални популации

Бъбречно увреждане

По-малко от 5% от единична доза афатиниб се излъчва през бъбреците. Безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на GIOTRIF не са проучвани специално при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори изглежда, че не е необходимо коригиране на дозите при пациенти със слабо или умерено бъбречно увреждане (вж. точка „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации” по-долу и точка 4.2).

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 еднократна доза от 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 ($AUC_{t,ss}$) 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 (средното телесно тегло на пациентите от общата популация).

Пол

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

Раса

Расата не е оказва влияние върху фармакокинетиката на афатиниб според популационния фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти от групите на монголоидната, европейдната 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 mL/min или 30 mL/min експозицията ($AUC_{t,ss}$) на афатиниб се повишава съответно с 13% и 42%, и се понижава съответно с 6% и 20% при пациенти с $CrCL$ 90 mL/min или 120 mL/min, съответно, в сравнение с пациент с $CrCL$ 79 mL/min (медиана на $CrCL$ при пациентите от анализираната обща популация).

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане, установено чрез отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове, то няма връзка със значими промени в експозицията на афатиниб. Данните при умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени.

Други характеристики на пациентите/присъщи фактори

Другите характеристики/ вътрешни фактори при пациенти, за които е установено, че оказват значително влияние върху експозицията на афатиниб, са: функционалният статус по ECOG, нивата на лактат дехидрогеназа, нивата на алкална 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.

Друга информация относно лекарствени взаимодействия

Взаимодействия с лекарствени транспортни системи

Според данните от *in vitro* проучвания, лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на транспортерите OATB1B1, 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 CYP3A4, а зависимото 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-глюкуронилтрансфераза 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 еднократни 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 си на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR, включително GIOTRIF, могат потенциално да причинят фетално увреждане. Проучвания на ембрио-феталното развитие, проведени с афатиниб не са показали тератогенен потенциал. Съответната обща системна експозиция (AUC) е била 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 е излъчил в млякото на майките.

В проучване на по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху фертилитета. Общата системна експозиция (AUC₀₋₂₄), при мъжките и женските плъхове е била в рамките на или под експозицията при пациенти (съответно 1,3 пъти и 0,51 пъти).

В проучване по отношение на фертилитета при плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху пренаталното и постнаталното развитие. Най-високата системна експозиция (AUC₀₋₂₄) при женските плъхове е била по-ниска от наблюдаваната при пациенти (0,23 пъти).

Фототоксичност

Проведен е *in vitro* 3T3 тест, който е показал, че афатиниб може да има фототоксичен потенциал.

Карциногенност

Проучвания на карциногенния потенциал 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

- Хипромелоза (E464)
- Макрогол 400
- Титанов диоксид (E171)
- Талк (E553b)
- Полисорбат 80 (E433)
- Индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран еднодозов блистер от PVC/PVDC. Всеки блистер е опакован заедно със саше със сушител в ламинирана алуминиева торбичка и съдържа 7 x 1 филмирани таблетки . Видове опаковки: 7 x 1, 14 x 1 или 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 25 Септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (afatinib) (под формата на дималеат).

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 235 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

GIOTRIF, използван самостоятелно, е показан за лечение на нелекувани с ТКИ на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) възрастни пациенти, страдащи от локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и) (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 дневно може да се има предвид при пациенти, които понасят дозата от 40 mg дневно (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен >1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ)) през първите 3 седмици. Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg.

Корекция на дозата при нежелани реакции

Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладяни 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 ^a	Препоръчителна дозировка	
Степен 1 или 2	Без прекъсване ^b	Без корекция на дозата
Степен 2 (продължителни ^c или непоносими) или Степен ≥ 3	Прекъсване до степен 0/1 ^b	Възобновяване при понижаване на дозата със стъпка от 10 mg ^d

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

^b В случай на диария, приемът на антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) трябва да започне незабавно и да продължи при упорита диария, докато спрат кашавите изпражнения.

^c > 48 часа диария и/или > 7 дни обрив

^d Ако пациентът покаже непоносимост към 20 mg дневно, 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 съответното подходящо лечение (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 на 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 (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).

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността, фармакокинетиката и ефективността на този лекарствен продукт не са проучвани в клинично изпитване специално при пациенти с бъбречни увреждания. Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Експозицията на афатиниб не се променя значително 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 при педиатричната популация за показанието НДКРБД. Поради това не се препоръчва лечение на деца или юноши с този лекарствен продукт.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода. Ако не е възможно поглъщане на цяла таблетка, таблетките трябва да се разтворят 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 суспензия трябва да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с около 100 ml вода, която също трябва да се изпие. Суспензията 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

Оценяване 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 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 фатален изход. Обикновено диарията е възниквала през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 е възниквала 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 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 след като 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 въвеждане на електролити и течности.

Нежелани реакции, свързани с кожата

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 анеформен обрив, който може да възникне 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 справянето с подобни дерматологични ефекти.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации, включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън. 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 възникване на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се стриктно наблюдение 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 над 3 800 лекувани пациенти.

Нежелани реакции, подобни на ИББ, от степен ≥ 3 според CTCAE са съобщени при 0,5% от пациентите. Не са проучвани пациенти с анамнеза за ИББ.

Всички пациенти с развитие на остри и/или необяснимо влошаване на белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет) трябва да бъдат внимателно прегледани, 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 съответното необходимо лечение (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечение 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 подлежащо злокачествено образуване. Препоръчва се периодично провеждане на чернодробни функционални тестове при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване. Повишение от степен 3 на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) е наблюдавано при 2,4% от пациентите с нормални чернодробни показатели на изходно ниво, които са лекувани с 40 mg/дневно, а около 3,5 пъти по-високи са техните стойности при пациентите с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво (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.

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 потърси 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 изтласкване (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 изтласкване е под долната граница на нормата за лечебното заведение, трябва да се обмисли консултация с кардиолог и прекъсване или прекратяване на лечението.

Взаимодействия с Р-гликопротеин (Р-gr)

Едновременното лечение с мощни индуктори на Р-gr 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, Ларр 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 други лекарствени транспортни системи

Ефекти на инхибиторите на Р-gr и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) върху афатиниб

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат на Р-gr и BCRP. Когато мощният инхибитор на Р-gr и BCRP ритонавир (200 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни), е прилаган 1 час преди единична доза от 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 или 6 часа след доза от 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 мощните инхибитори на Р-gr (включително, но не само, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, еритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) чрез приложение на максимален интервал, за предпочитане 6 или 12 часа преди или след GIOTRIF. (вж. точка 4.2).

Действие на индуктори на Р-gr върху афатиниб

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

Действие на афатиниб върху субстрати на Р-gr

Данните от *in vitro* проучвания показват, че афатиниб е умерен инхибитор на Р-gr. Въпреки това обаче, 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-gr.

Взаимодействие с BCRP

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

Влияние на храната върху афатиниб

Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и GIOTRIF предизвиква значително 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 не 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 потенциал да предизвикат фетални увреждания. Проучванията при животни с афатиниб не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В проучванията при животни не са наблюдавани признаци на тератогенност до и включително дозови нива, които са летални за майката. Неблагоприятните промени са били ограничени до токсични дозови нива. Въпреки това, системната експозиция, достигната при животните, е била сходна или под нивата, наблюдавани при пациенти (вж. точка 5.3).

Времето, необходимо за пълното елиминиране на афатиниб, не е известно. Данни за употребата на този лекарствен продукт при бременни жени липсват или са ограничени, поради което рискът при хора не е известен. Ако GIOTRIF се използва по време на бременността или ако пациентка забременее докато приема или след като е приемала GIOTRIF, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват, че афатиниб се излъчва в млякото (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни се счита за вероятно афатиниб да се излъчва в кърмата при хора. 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. Данните от неклинични токсикологични проучвания показват ефекти върху репродуктивните органи при високи дози. Следователно, не може да се изключи неблагоприятен ефект от този лекарствен продукт върху фертилитета при хора.

4.7 Ефект 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 лечение са съобщени нежелани реакции от страна на очите (конюнктивит, очна сухота, кератит) (вж. точка 4.8), които могат да засегнат способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Обобщение на профила на безопасност

Видовете нежелани лекарствени реакции (НЛР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. В Таблица 2 е посочено обобщение на всички НЛР. Най-честите НЛР са били диария и кожни реакции (вж. точка 4.4), както и стоматит и паронихия (вж. също Таблица 3). Нежелани реакции, подобни на ИББ, са съобщени при 0,7% от пациентите, лекувани с афатиниб. 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 НЛР е имало при 57% от пациентите. Процентът на преустановяване на лечението поради НЛР диария и обрив/акне е съответно 1,3% и 0%.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации,

включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън, 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 НЛР, събрани от всички изпитвания на НДКРБД, проведени с GIOTRIF, прилаган веднъж дневно в дози от 40 mg (N=497) или 50 mg (N=1638), като самостоятелно лечение. Следните определения се използват за класифициране на НЛР 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 честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на НЛР по категория на честотата

Телесна система	Много чести ($> 1/10$)	Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации	Паронихия ¹	Цистит	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия	
Нарушения на нервната система		Дисгеузия	
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухота на очите	Кератит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Ринорея	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария Стоматит ²	Диспепсия Хейлит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишено ниво на аланин аминотрансфераза Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ³ Акнеформен дерматит ⁴ Сърбеж ⁵ Суха кожа ⁶	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	
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		Понижение на теллото	

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

- ² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата
- ³ Включва групата от предпочитани термини за обриви
- ⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит
- ⁵ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж
- ⁶ Включва суха кожа, напукана кожа

Описание на определени нежелани реакции

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

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

	GIOTRIF (40 mg дневно) N=229			Пеметрексед/ Цисплатин N=111		
Степен по NCI-CTC	Всякаква степен	3	4	Всякаква степен	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия ¹	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 ²	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 ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Акнеформен дерматит ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Суха кожа ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Сърбеж ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теглото	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

³ Включва групата от предпочитани термини за обриви

⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит

⁵ Включва суха кожа, напукана кожа

⁶ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (включителни повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са били 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).

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 от 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 реакции, като гадене, повръщане, астения, замаяност, главоболие, коремна болка и повишено ниво на амилаза (<1,5 пъти над ГГН). И двамата юноши са се възстановили от тези нежелани реакции.

Лечение

Този лекарствен продукт няма специфичен антидот. При подозирано предозиране приемът на GIOTRIF трябва да се преустанови и да се предприеме поддържащо лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE13

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 повишено инхибиране на туморния растеж или туморна регресия. НДКРБД тумори с често срещани активирани 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.

Афатиниб поддържа значително антитуморно действие при клетъчни линии на НДКРБД *in vitro* и/или туморни модели *in vivo* (ксенографи или трансгенетични модели), активирани от мутирани изоформи на EGFR, за които е известно, че са резистентни на обратимите EGFR инхибитори ерлотиниб и гефитиниб, напр. T790M или T854A. Клинично е доказано и действие при тумори с мутацията T790M в екзон 20. Наблюдавано е ограничено неклинично и/или клинично действие при НДКРБД тумори с инсерционни мутации в екзон 20.

Клинична ефикасност и безопасност

LUX-Lung 3

Като първа линия на лечение, ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с позитивен за EGFR мутация 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 (PCR) (TheraScreen®: 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/цисплатин. От рандомизираните пациенти 65% са от женски пол, при средна възраст 61 години, функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39%) или 1 (61%), 26% са от европейската раса, а 72% са азиатци.

Първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия (PFS) според независима оценка. Към момента на първичния анализ за общо 45 (20%) пациенти, лекувани с GIOTRIF, и 3 (3%) пациенти, лекувани с химиотерапия, е известно, че са живи и без прогресия на заболяването, като тези резултати са цензурирани във фигура 1 и таблица 4.

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

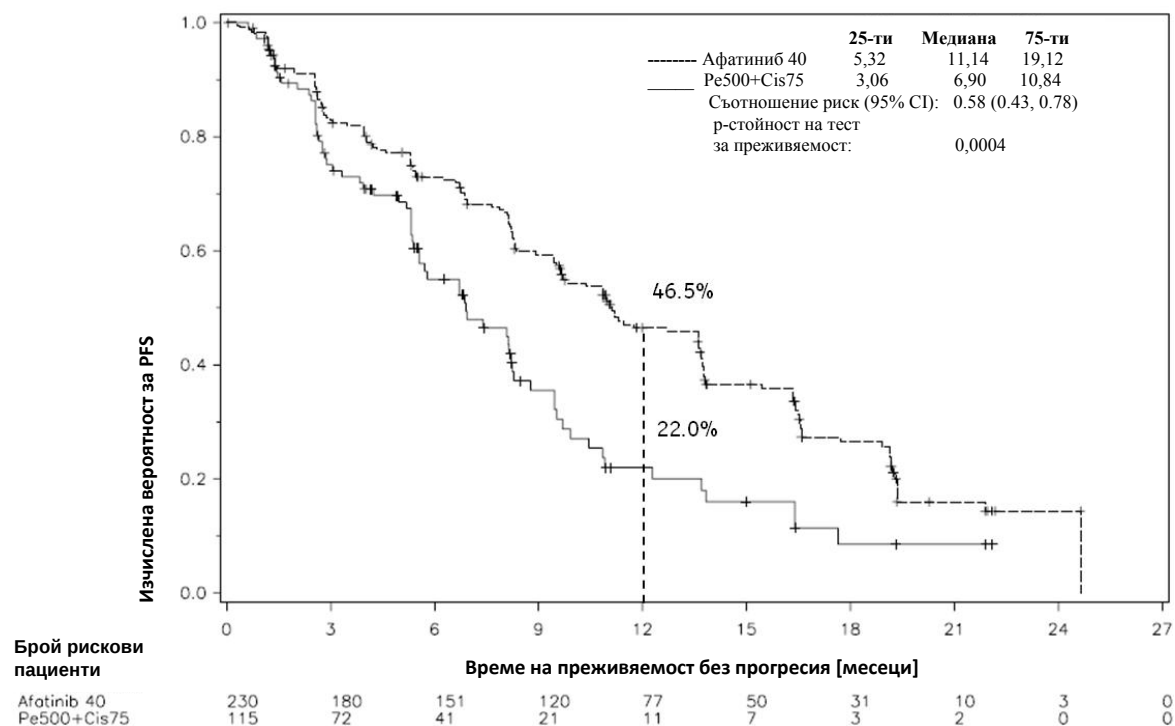


Таблица 4: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин в изпитването LUX-Lung 3 въз основа на първичния анализ (независима оценка)

	GIOTRIF (N=230)	Пеметрексед /Цисплатин (N=115)	Коефициент на риск (HR)/ Съотношение на шансовете (OR) (ДИ 95%)	Р стойност
PFS, обща популация в изпитването				
Месеци (медиана)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
1-годишна PFS	46,5%	22,0%	-	-
Честота на обективен отговор (CR+PR) ¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77-7,83)	<0,0001
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана) ²	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

¹ CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; SD = стабилно заболяване

² Актуализиран анализ на OS към януари 2013 г.

В предварително определена подгрупа с чести мутации (Del 19, L858R) при GIOTRIF (n=204) и химиотерапия (n=104), средната PFS е 13,6 месеца спрямо 6,9 месеца (KP 0,47, ДИ 95% 0,34-0,65, p<0,0001), а средната OS е 30,3 месеца спрямо 26,2 месеца (HR 0,82, ДИ 95% 0,59-1,14, p = 0,2244).

Ползата по отношение на PFS е придружена от подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването и удължаване на времето до влошаване (вж. таблица 5). Средните скорове във времето по отношение на общото качество на живот, общия здравен статус и когнитивната функция са били значително по-добри при приемащите GIOTRIF.

Таблица 5: Резултати според симптомите при GIOTRIF спрямо химиотерапия в изпитване LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	Кашлица	Диспнея	Болка
% от пациентите с подобрене ^a	67% спрямо 60%; p=0,2444	64% спрямо 50%; p=0,0103	59% спрямо 48%; p=0,0513
Удължаване на времето до влошаване (месеци) ^a	NR ^b спрямо 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 спрямо 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 спрямо 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a представени стойности за GIOTRIF спрямо химиотерапия

^b NR= непостигнато

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 е изпитване от 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 честота на Обективен отговор (ORR) е 65,6%, а на Контрол на заболяването (DCR) – 86,9% според независима оценка. Медианата на преживяемост без прогресия (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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите

от проучванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието НДКРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на GIOTRIF $C_{\max}$ на афатиниб са наблюдавани в продължение на приблизително 2 до 5 часа след прилагане на дозата. Стойностите на $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ се повишават малко повече от пропорционално в дозовия диапазон от 20 mg до 50 mg GIOTRIF. Системната експозиция на афатиниб се понижава с 50% ($C_{\max}$) и 39% ($AUC_{0-\infty}$), 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 нековалентно (традиционно свързване с протеините) и ковалентно.

Биотрансформация

Ензимно катализираните метаболитни реакции играят пренебрежима роля по отношение на афатиниб *in vivo*. Ковалентните адукти 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 възстановяват в изпражненията, а 4,3% - в урината. Основното съединение афатиниб съставлява 88% от възстановената доза. Терминалният полуживот на афатиниб е приблизително 37 часа. Концентрациите на афатиниб достигат стационарно състояние след 8 дни при многократен прием на афатиниб, което води до 2,77-кратно ($AUC_{0-\infty}$) и 2,11-кратно кумулиране ($C_{\max}$).

Специални популации

Бъбречно увреждане

По-малко от 5% от единична доза афатиниб се излъчва през бъбреците. Безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на GIOTRIF не са проучвани специално при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори изглежда, че не е необходимо коригиране на дозите при пациенти със слабо или умерено бъбречно увреждане (вж. точка „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации” по-долу и точка 4.2).

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 еднократна доза от 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 ($AUC_{t,ss}$) се е повишила с 26% при пациент с тегло 42 kg (2,5-ти персентил) и се е понижала с 22% при пациент с тегло 95 kg (97,5-ти персентил) спрямо пациент с тегло 62 kg (средното телесно тегло на пациентите от общата популация).

Пол

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

Раса

Расата не е оказва влияние върху фармакокинетиката на афатиниб според популационния фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти от групите на монголоидната, европейдната 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 mL/min или 30 mL/min експозицията ($AUC_{t,ss}$) на афатиниб се повишава съответно с 13% и 42%, и се понижава съответно с 6% и 20% при пациенти с $CrCL$ 90 mL/min или 120 mL/min, съответно, в сравнение с пациент с $CrCL$ 79 mL/min (средна стойност на $CrCL$ при пациентите от анализираната обща популация).

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане, установено чрез отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове, то няма връзка със значими промени в експозицията на афатиниб. Данните при умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени.

Други характеристики на пациентите/присъщи фактори

Другите характеристики/ вътрешни фактори при пациенти, за които е установено, че оказват значително влияние върху експозицията на афатиниб, са: функционалният статус по ECOG, нивата на лактат дехидрогеназа, нивата на алкална 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.

Друга информация относно лекарствени взаимодействия

Взаимодействия с лекарствени транспортни системи

Според данните от *in vitro* проучвания, лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на транспортерите OATB1B1, 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 за метаболизма на афатиниб. Около 2% от дозата афатиниб се метаболизира чрез CYP3A4, а зависимото 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-глюкуронилтрансфераза 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 еднократни 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 си на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR, включително GIOTRIF, могат потенциално да причинят фетално увреждане. Проучвания на ембрио-феталното развитие, проведени с афатиниб не са показали тератогенен потенциал. Съответната обща системна експозиция (AUC) е била 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 е излъчил в млякото на майките.

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху фертилитета. Общата системна експозиция (AUC₀₋₂₄), при мъжките и женските плъхове е била в рамките на или под експозицията при пациенти (съответно 1,3 пъти и 0,51 пъти).

В проучване по отношение на фертилитета при плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху пренаталното и постнаталното развитие. Най-високата системна експозиция (AUC₀₋₂₄) при женските плъхове е била по-ниска от наблюдаваната при пациенти (0,23 пъти).

Фототоксичност

Проведен е *in vitro* 3T3 тест, който е показал, че афатиниб може да има фототоксичен потенциал.

Карциногенност

Проучвания на карциногенния потенциал 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

- Хипромелоза (E464)
- Макрогол 400
- Титанов диоксид (E171)
- Талк (E553b)
- Полисорбат 80 (E433)
- Индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран еднодозов блистер от PVC/PVDC. Всеки блистер е опакован заедно със саше със сушител в ламинирана алуминиева торбичка и съдържа 7 x 1 филмирани таблетки . Видове опаковки: 7 x 1, 14 x 1 или 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 25 Септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 50 mg афатиниб (afatinib) (под формата на дималеат).

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 294 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Тъмносиня, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдълбнато релефно обозначение - код „T50” от едната страна и емблемата на компанията „Boehringer Ingelheim” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

GIOTRIF, използван самостоятелно, е показан за лечение на нелекувани с ТКИ на рецептора на епидермалния растежен фактор EGFR възрастни пациенти, страдащи от локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и) (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 дневно може да се има предвид при пациенти, които понасят дозата от 40 mg дневно (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен >1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ)) през първите 3 седмици. Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg.

Корекция на дозата при нежелани реакции

Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладяни 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 ^a	Препоръчителна дозировка	
Степен 1 или 2	Без прекъсване ^b	Без корекция на дозата
Степен 2 (продължителни ^c или непоносими) или Степен ≥ 3	Прекъсване до степен 0/1 ^b	Възобновяване при понижаване на дозата със стъпка от 10 mg ^d

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

^b В случай на диария, приемът на антидиарични лекарствени продукти (напр. лоперамид) трябва да започне незабавно и да продължи при упорита диария, докато спрат кашавите изпражнения.

^c > 48 часа диария и/или > 7 дни обрив

^d Ако пациентът покаже непоносимост към 20 mg дневно, 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 съответното подходящо лечение (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 на 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 (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).

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността, фармакокинетиката и ефективността на този лекарствен продукт не са проучвани в клинично изпитване специално при пациенти с бъбречни увреждания. Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Експозицията на афатиниб не се променя значително 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 при педиатричната популация за показанието НДКРБД. Поради това не се препоръчва лечение на деца или юноши с този лекарствен продукт.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода. Ако не е възможно поглъщане на цяла таблетка, таблетките трябва да се разтворят 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 суспензия трябва да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с около 100 ml вода, която също трябва да се изпие. Суспензията 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

Оценяване 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 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 фатален изход. Обикновено диарията е възниквала през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 е възниквала 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 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 след като 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 въвеждане на електролити и течности.

Нежелани реакции, свързани с кожата

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 акнеформен обрив, който може да възникне 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 справянето с подобни дерматологични ефекти.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и ексфолиации, включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън. 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 възникване на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се стриктно наблюдение 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 над 3 800 лекувани пациенти.

Нежелани реакции, подобни на ИББ, от степен ≥ 3 според CTCAE са съобщени при 0,5% от пациентите. 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 прегледани, 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 съответното необходимо лечение (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечение 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 подлежащо злокачествено заболяване. Препоръчва се периодично провеждане на чернодробни функционални тестове при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване. Повишение от степен 3 на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) е наблюдавано при 2,4% от пациентите с нормални чернодробни показатели на изходно ниво, които са лекувани с 40 mg/дневно, а около 3,5 пъти по-високи са техните стойности при пациентите с отклонения в чернодробните показатели на изходно ниво (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.

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 потърси офталмолог. Ако се потвърди диагнозата 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 изтласкване (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 изтласкване е под долната граница на нормата за лечебното заведение, трябва да се обмисли консултация с кардиолог и прекъсване или прекратяване на лечението.

Взаимодействия с Р-гликопротеин (Р-gp)

Едновременното лечение с мощни индуктори на Р-gp 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, Ларр 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 други лекарствени транспортни системи

Ефекти на инхибиторите на Р-gp и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) върху афатиниб

Проучвания *in vitro* показват, че афатиниб е субстрат на Р-gp и BCRP. Когато мощният инхибитор на Р-gp и BCRP ритонавир (200 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни), е прилаган 1 час преди единична доза от 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 или 6 часа след доза от 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 мощните инхибитори на Р-gp (включително, но не само, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, еритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) чрез приложение на максимален интервал, за предпочитане 6 или 12 часа преди или след GIOTRIF. (вж. точка 4.2).

Действие на индуктори на Р-gp върху афатиниб

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

Действие на афатиниб върху субстрати на Р-gp

Данните от *in vitro* проучвания показват, че афатиниб е умерен инхибитор на Р-gp. Въпреки това обаче, 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-gp.

Взаимодействие с BCRP

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

Влияние на храната върху афатиниб

Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и GIOTRIF предизвиква значително 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 не 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 потенциал да предизвикат фетални увреждания. Проучванията при животни с афатиниб не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В проучванията при животни не са наблюдавани признаци на тератогенност до и включително дозови нива, които са летални за майката. Неблагоприятните промени са били ограничени до токсични дозови нива. Въпреки това, системната експозиция, достигната при животните, е била сходна или под нивата, наблюдавани при пациенти (вж. точка 5.3).

Времето, необходимо за пълното елиминиране на афатиниб, не е известно. Данни за употребата на този лекарствен продукт при бременни жени липсват или са ограничени, поради което рискът при хора не е известен. Ако GIOTRIF се използва по време на бременността или ако пациентка забременее докато приема или след като е приемала GIOTRIF, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват, че афатиниб се излъчва в млякото (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни се счита за вероятно афатиниб да се излъчва в кърмата при хора. 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. Данните от неклинични токсикологични проучвания показват ефекти върху репродуктивните органи при високи дози. Следователно, не може да се изключи неблагоприятен ефект от този лекарствен продукт върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекта 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 лечение са съобщени нежелани реакции от страна на очите (конюнктивит, очна сухота, кератит) (вж. точка 4.8), които могат да засегнат способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Обобщение на профила на безопасност

Видовете нежелани лекарствени реакции (НЛР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. В Таблица 2 е посочено обобщение на всички НЛР. Най-честите НЛР са били диария и кожни реакции (вж. точка 4.4), както и стоматит и паронихия (вж. също Таблица 3). Нежелани реакции, подобни на ИББ, са съобщени при 0,7% от пациентите, лекувани с афатиниб. 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 НЛР е имало при 57% от пациентите. Процентът на преустановяване на лечението поради НЛР диария и обрив/акне е съответно 1,3% и 0%.

Съобщавани са кожни състояния, свързани с образуване на були, мехури и екسفолциации,

включително редки случаи с данни за синдром на Стивънс-Джонсън, 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 НЛР, събрани от всички изпитвания на НДКРБД, проведени с GIOTRIF, прилаган веднъж дневно в дози от 40 mg (N=497) или 50 mg (N=1638), като самостоятелно лечение. Следните определения се използват за класифициране на НЛР 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 честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на НЛР по категория на честотата

Телесна система	Много чести ($> 1/10$)	Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации	Паронихия ¹	Цистит	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация Хипокалиемия	
Нарушения на нервната система		Дисгеузия	
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухота на очите	Кератит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Ринорея	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария Стоматит ²	Диспепсия Хейлит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишено ниво на аланин аминотрансфераза Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ³ Акнеформен дерматит ⁴ Сърбеж ⁵ Суха кожа ⁶	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	
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		Понижение на теллото	

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

- ² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата
- ³ Включва групата от предпочитани термини за обриви
- ⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит
- ⁵ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж
- ⁶ Включва суха кожа, напукана кожа

Описание на определени нежелани реакции

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

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

	GIOTRIF (40 mg дневно) N=229			Пеметрексед/ Цисплатин N=111		
Степен по NCI-CTC	Всякаква степен	3	4	Всякаква степен	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Инфекции и инфестации</i>						
Паронихия ¹	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 ²	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 ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Акнеформен дерматит ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Суха кожа ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Сърбеж ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Изследвания</i>						
Понижаване на теглото	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Включва паронихия, инфекция на ноктите, инфекция на нокътното ложе

² Включва стоматит, афтозен стоматит, възпаление на лигавицата, разязвяване на устата, ерозия на устната лигавица, ерозия на лигавицата, разязвяване на лигавицата

³ Включва групата от предпочитани термини за обриви

⁴ Включва акне, гнойно акне, акнеформен дерматит

⁵ Включва суха кожа, напукана кожа

⁶ Включва сърбеж, генерализиран сърбеж

Отклонения в чернодробните функционални показатели

При пациенти, приемащи GIOTRIF 40 mg са наблюдавани отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (включително повишени ALT и AST). Тези повишения в повечето случаи са били преходни и не са били 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).

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 от 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 реакции, като гадене, повръщане, астения, замаяност, главоболие, коремна болка и повишено ниво на амилаза (<1,5 пъти над ГГН). И двамата юноши са се възстановили от тези нежелани реакции.

Лечение

Този лекарствен продукт няма специфичен антидот. При подозирано предозиране приемът на GIOTRIF трябва да се преустанови и да се предприеме поддържащо лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE13

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 мутации в екзон 18 (G719X) и екзон 21 (L861Q) са особено чувствителни към лечение с афатиниб в неклинични и клинични условия.

Афатиниб поддържа значително антитуморно действие при клетъчни линии на НДКРБД *in vitro* и/или туморни модели *in vivo* (ксенографи или трансгенетични модели), активирани от мутирани изоформи на EGFR, за които е известно, че са резистентни на обратимите EGFR инхибитори ерлотиниб и гефитиниб, напр. T790M или T854A. Клинично е доказано и действие при тумори с мутацията T790M в екзон 20. Наблюдавано е ограничено неклинично и/или клинично действие при НДКРБД тумори с инсерционни мутации в екзон 20.

Клинична ефикасност и безопасност

LUX-Lung 3

Като първа линия на лечение, ефикасността и безопасността на GIOTRIF при пациенти с позитивен за EGFR мутация 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 (PCR) (TheraScreen®: 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/цисплатин. От рандомизираните пациенти 65% са от женски пол, при средна възраст 61 години, функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39%) или 1 (61%), 26% са от европейската раса, а 72% са азиатци.

Първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия (PFS) според независима оценка. Към момента на първичния анализ за общо 45 (20%) пациенти, лекувани с GIOTRIF, и 3 (3%) пациенти, лекувани с химиотерапия, е известно, че са живи и без прогресия на заболяването, като тези резултати са цензурирани във фигура 1 и таблица 4.

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

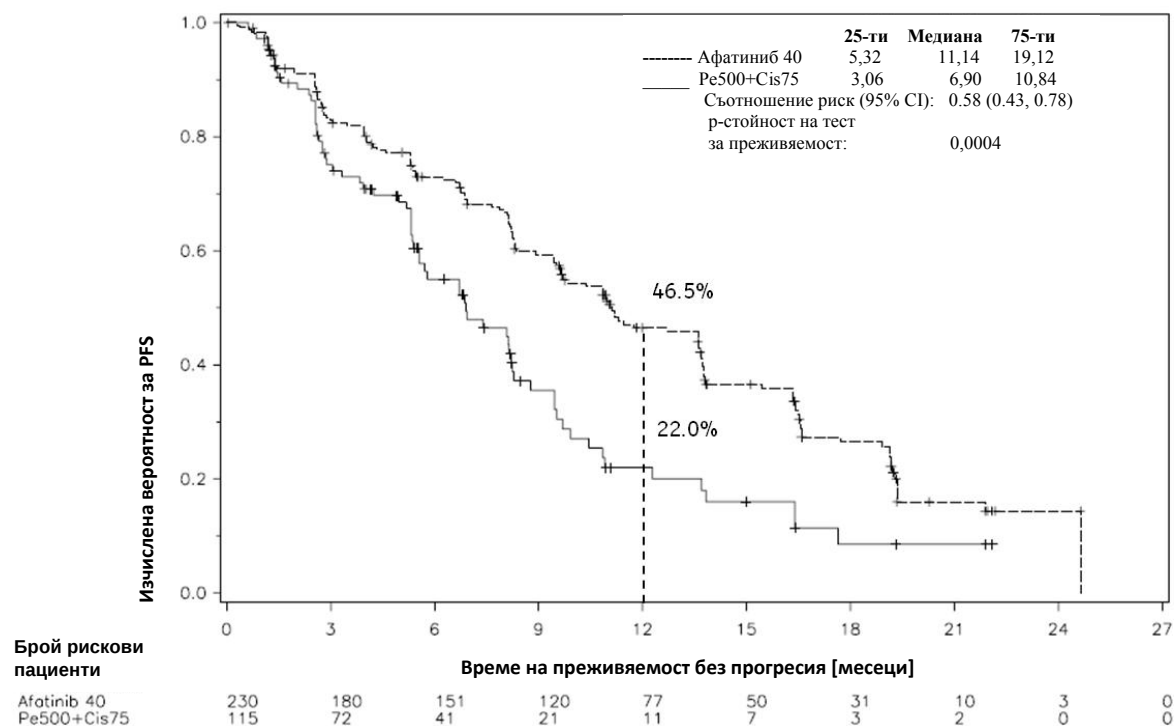


Таблица 4: Резултати за ефикасност на GIOTRIF спрямо пеметрексед/цисплатин в изпитването LUX-Lung 3 въз основа на първичния анализ (независима оценка)

	GIOTRIF (N=230)	Пеметрексед /Цисплатин (N=115)	Коефициент на риска (HR)/ Съотношение на шансовете (OR) (ДИ 95%)	Р стойност
PFS, обща популация в изпитването				
Месеци (медиана)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)	0,0004
1-годишна PFS	46,5%	22,0%	-	-
Честота на обективен отговор (CR+PR) ¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77-7,83)	<0,0001
Обща преживяемост (OS) Месеци (медиана) ²	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55

¹ CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; SD = стабилно заболяване

² Актуализиран анализ на OS към януари 2013 г.

В предварително определена подгрупа с чести мутации (Del 19, L858R) при GIOTRIF (N=204) и химиотерапия (N=104), средната PFS е 13,6 месеца спрямо 6,9 месеца (KP 0,47, ДИ 95% 0,34-0,65, p<0,0001), а средната OS е 30,3 месеца спрямо 26,2 месеца (HR 0,82, ДИ 95% 0,59-1,14, p = 0,2244).

Ползата по отношение на PFS е придружена от подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването и удължаване на времето до влошаване (вж. таблица 5). Средните скорове във времето по отношение на общото качество на живот, общия здравен и физически статус и роля, и когнитивната функция са били значително по-добри при приемащите GIOTRIF.

Таблица 5: Резултати според симптомите при GIOTRIF спрямо химиотерапия в изпитване LUX-Lung 3 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	Кашлица	Диспнея	Болка
% от пациентите с подобрене ^a	67% спрямо 60%; p=0,2444	64% спрямо 50%; p=0,0103	59% спрямо 48%; p=0,0513
Удължаване на времето до влошаване (месеци) ^a	NR ^b спрямо 8,0 HR 0,60; p=0,0072	10,3 спрямо 2,9 HR 0,68; p=0,0145	4,2 спрямо 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a представени стойности за GIOTRIF спрямо химиотерапия

^b NR= непостигнато

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 е изпитване от 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 честота на Обективен отговор (ORR) е 65,6%, а на Контрол на заболяването (DCR) – 86,9% според независима оценка. Медианата на преживяемост без прогресия (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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за

показанието НДКРБД (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на GIOTRIF $C_{\max}$ на афатиниб са наблюдавани в продължение на приблизително 2 до 5 часа след прилагане на дозата. Стойностите на $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ се повишават малко повече от пропорционално в дозовия диапазон от 20 mg до 50 mg GIOTRIF. Системната експозиция на афатиниб се понижава с 50% ($C_{\max}$) и 39% ($AUC_{0-\infty}$), 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 нековалентно (традиционно свързване с протеините) и ковалентно.

Биотрансформация

Ензимно катализираните метаболитни реакции играят пренебрежима роля по отношение на афатиниб *in vivo*. Ковалентните адукти 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 възстановяват в изпражненията, а 4,3% - в урината. Основното съединение афатиниб съставлява 88% от възстановената доза. Терминалният полуживот на афатиниб е приблизително 37 часа. Концентрациите на афатиниб достигат стационарно състояние след 8 дни при многократен прием на афатиниб, което води до 2,77-кратно ($AUC_{0-\infty}$) и 2,11-кратно кумулиране ($C_{\max}$).

Специални популации

Бъбречно увреждане

По-малко от 5% от единична доза афатиниб се излъчва през бъбреците. Безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на GIOTRIF не са проучвани специално при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационните фармакокинетични данни, получени от клинични изпитвания при различни видове тумори изглежда, че не е необходимо коригиране на дозите при пациенти със слабо или умерено бъбречно увреждане (вж. точка „Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации“ по-долу и точка 4.2).

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 еднократна доза от 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 ($AUC_{t,ss}$) 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 (средното телесно тегло на пациентите от общата популация).

Пол

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

Раса

Расата не е оказва влияние върху фармакокинетиката на афатиниб според популационния фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти от групите на монголоидната, европейдната 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 mL/min или 30 mL/min експозицията ($AUC_{t,ss}$) на афатиниб се повишава съответно с 13% и 42%, и се понижава съответно с 6% и 20% при пациенти с $CrCL$ 90 mL/min или 120 mL/min, съответно, в сравнение с пациент с $CrCL$ 79 mL/min (медиана на $CrCL$ при пациентите от анализираната обща популация).

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко и умерено чернодробно увреждане, установено чрез отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове, то няма връзка със значими промени в експозицията на афатиниб. Данните при умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени.

Други характеристики на пациентите/присъщи фактори

Другите характеристики/ вътрешни фактори при пациенти, за които е установено, че оказват значително влияние върху експозицията на афатиниб, са: функционалният статус по ECOG, нивата на лактат дехидрогеназа, нивата на алкална 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.

Друга информация относно лекарствени взаимодействия

Взаимодействия с лекарствени транспортни системи

Според данните от *in vitro* проучвания, лекарствени взаимодействия с афатиниб поради инхибиране на транспортерите OATB1B1, 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 ензимите, играят пренебрежима роля при метаболизма на афатиниб. Около 2% от дозата афатиниб се метаболизира чрез FMO3, а зависимото 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-глюкуронилтрансфераза 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 еднократни 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 си на действие, всички лекарствени продукти, насочени към EGFR, включително GIOTRIF, могат потенциално да причинят фетално увреждане. Проучвания на ембрио-феталното развитие, проведени с афатиниб не са показали тератогенен потенциал. Съответната обща системна експозиция (AUC) е била 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 е излъчил в млякото на майките.

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху фертилитета. Общата системна експозиция (AUC₀₋₂₄), при мъжките и женските плъхове е била в рамките на или под експозицията при пациенти (съответно 1,3 пъти и 0,51 пъти).

В проучване по отношение на фертилитета при плъхове до максималната понесена доза, не е установено значимо влияние върху пренаталното и постнаталното развитие. Най-високата системна експозиция (AUC₀₋₂₄) при женските плъхове е била по-ниска от наблюдаваната при пациенти (0,23 пъти).

Фототоксичност

Проведен е *in vitro* 3T3 тест, който е показал, че афатиниб може да има фототоксичен потенциал.

Карциногенност

Проучвания на карциногенния потенциал 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

- Хипромелоза (E464)
- Макрогол 400
- Титанов диоксид (E171)
- Талк (E553b)
- Полисорбат 80 (E433)
- Индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран еднодозов блистер от PVC/PVDC. Всеки блистер е опакован заедно със саше със сушител в ламинирана алуминиева торбичка и съдържа 7 x 1 филмирани таблетки . Видове опаковки: 7 x 1, 14 x 1 или 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание, предназначено за употреба в определени специализирани области (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

• План за управление на риска (ПУР)

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 при всички следващи съгласувани 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).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР от 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 (под формата на дималеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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
D-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

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GIOTRIF 20 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА АЛУМИНИЕВАТА ТОРБИЧКА

АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки
афатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба.

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 (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба. *

* отпечатано само върху един празен блистер, т.е. не е отпечатано върху блистерите, съдържащи таблетки. Това гарантира, че текстът е четлив, докато бъде използвана и последната таблетка от блистера.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР от 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 (под формата на дималеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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
D-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

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GIOTRIF 30 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА АЛУМИНИЕВАТА ТОРБИЧКА

АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 30 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки
афатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба.

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 (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба. *

* отпечатано само върху един празен блистер, т.е. не е отпечатано върху блистерите, съдържащи таблетки. Това гарантира, че текстът е четлив, докато бъде използвана и последната таблетка от блистера.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР от 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 (под формата на дималеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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
D-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

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GIOTRIF 40 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА АЛУМИНИЕВАТА ТОРБИЧКА

АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 40 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки
афатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба.

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 (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба. *

* отпечатано само върху един празен блистер, т.е. не е отпечатано върху блистерите, съдържащи таблетки. Това гарантира, че текстът е четлив, докато бъде използвана и последната таблетка от блистера.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР от 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 (под формата на дималеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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
D-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

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GIOTRIF 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА АЛУМИНИЕВАТА ТОРБИЧКА

АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА за 50 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки
афатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба.

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 (емблема)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Да не се отваря преди употреба. *

* отпечатано само върху един празен блистер, т.е. не е отпечатано върху блистерите, съдържащи таблетки. Това гарантира, че текстът е четлив докато бъде използвана последната таблетка от блистера.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

GIOTRIF 20 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

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 лекарствени 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, страдащи от 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 предписано като първо лечение или 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 теглото Ви 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. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- 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 страдате от 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 реши 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 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 внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено сълъзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Деца и юноши

Няма проучвания на GIOTRIF при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GIOTRIF

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

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

- ритонавир, кетоназол (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 могат да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на припадъци.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково 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, което се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, което се използва за понижаване на холестерола.

Информирайте 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, използвайте 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, незабавно съобщете на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали лечението Ви трябва да продължи.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се консултирате 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 възможен 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 и да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

GIOTRIF съдържа лактоза

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си 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.
- Поглъщайте 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 вода, 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 доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемете таблетките редовно, в обичайното време.

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

Ако сте спрели приема 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 Ви е предписал лекарят Ви, Вашият рак може да се 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 лекарят да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много често, 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 (често, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (често) и влошаване на бъбречната функция (често). 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 често).
Важно е лечението на обрива да започне рано. Съобщете 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** (нечесто, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест”.
Веднага съобщете на Вашия лекар, ако възникне или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**
Може да възникне дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/кератоконюнктивит възниква често, а кератит - нечесто). Съобщете на Вашия лекар, ако възникнат 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 (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- понижен апетит
- кръвотечение от носа

Чести нежелани реакции (могат 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 телесното тегло
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура

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

- Активното вещество е афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афатиниб (под формата на дималеат).
- Другите съставки са 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 – код “T20”, а от другата е емблемата на компанията „Boehringer Ingelheim”.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери за отделни дози. Всеки блистер съдържа 7 x 1 филмирани таблетки и е опакован заедно със саше с изсушител в алуминиева торбичка.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за пациента

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

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 лекарствени 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, страдащи от 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 предписано като първо лечение или 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 теглото Ви 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. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- 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 страдате от 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 реши 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 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 внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено сълъзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Деца и юноши

Няма проучвания на GIOTRIF при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GIOTRIF

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

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

- ритонавир, кетоназол (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 могат да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на припадъци.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково 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, което се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, което се използва за понижаване на холестерола.

Информирайте 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, използвайте 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, незабавно съобщете на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали лечението Ви трябва да продължи.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се консултирате 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 възможен 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 и да не работите с машини, докато тези нежелани реакции отминат (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

GIOTRIF съдържа лактоза

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си 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.
- Поглъщайте 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 вода, без да я разтрошавате, и от време на време разбърквайте, не повече от 15 минути, докато таблетката се разтвори 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 доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемете таблетките редовно, в обичайното време.

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

Ако сте спрели приема 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 Ви е предписал лекарят Ви, Вашият рак може да се 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 лекарят да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много често, 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 (често, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (често) и влошаване на бъбречната функция (често). 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 често).
Важно е лечението на обрива да започне рано. Съобщете 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** (нечесто, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест”.
Веднага съобщете на Вашия лекар, ако възникне или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**
Може да възникне дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/кератоконюнктивит възниква често, а кератит - нечесто). Съобщете на Вашия лекар, ако възникнат 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 (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- понижен апетит
- кръвотечение от носа

Чести нежелани реакции (могат 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 телесното тегло
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура

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

- Активното вещество е афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg афатиниб (под формата на дималеат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат, микрикристална 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), индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид.

Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката

GIOTRIF 30 mg филмирани таблетки са тъмносини и кръгли. От едната им страна има вдлъбнато релефно означение - код "T30", а от другата е емблемата на компанията „Boehringer Ingelheim”.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери за отделни дози. Всеки блистер съдържа 7 x 1 филмирани таблетки и е опакован заедно със саше с изсушител в алуминиева торбичка.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за пациента

GIOTRIF 40 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

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 лекарствени 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, страдащи от 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 предписано като първо лечение или 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 теглото Ви 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. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- 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 страдате от 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 реши 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 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 внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено сълзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Деца и юноши

Няма проучвания на GIOTRIF при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GIOTRIF

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

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

- ритонавир, кетоназол (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 могат да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на припадъци.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково 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, което се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, което се използва за понижаване на холестерола.

Информирайте 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, използвайте 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, незабавно съобщете на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали лечението Ви трябва да продължи.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се консултирате 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 възможен 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 и да не работите с машини докато тези нежелани реакции отминат (вж. Точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

GIOTRIF съдържа лактоза

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си 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.
- Поглъщайте 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 вода, 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 доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемете таблетките редовно, в обичайното време.

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

Ако сте спрели приема 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 Ви е предписал лекарят Ви, Вашият рак може да се 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 лекарят да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много често, 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 (често, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (често) и влошаване на бъбречната функция (често). 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 често).
Важно е лечението на обрива да започне рано. Съобщете 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** (нечесто, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест”.
Веднага съобщете на Вашия лекар, ако възникне или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**
Може да възникне дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/кератоконюнктивит възниква често, а кератит - нечесто). Съобщете на Вашия лекар, ако възникнат 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 (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- понижен апетит
- кръвотечение от носа

Чести нежелани реакции (могат 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 телесното тегло
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура

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

- Активното вещество е афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg афатиниб (под формата на дималеат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат, микрикристална 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), индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид.

Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката

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

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери за отделни дози. Всеки блистер съдържа 7 x 1 филмирани таблетки и е опакован заедно със саше с изсушител в алуминиева торбичка.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за пациента

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки афатиниб (afatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

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 лекарствени 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, страдащи от 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 предписано като първо лечение или 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 теглото Ви 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. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- 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 страдате от 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 реши 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 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 внезапно се появят или се влошат зачервяване и болка в очите, повишено сълъзене, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина. Може да е необходимо спешно лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Деца и юноши

Няма проучвания на GIOTRIF при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GIOTRIF

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

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

- ритонавир, кетоназол (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 могат да намалят ефективността на GIOTRIF:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, които се използват за лечение на припадъци.
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково 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, което се използва за лечение на възпаление/инфекция.
- розувастатин, което се използва за понижаване на холестерола.

Информирайте 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, използвайте 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, незабавно съобщете на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали лечението Ви трябва да продължи.

Ако планирате бременност след като сте приели последната доза от това лекарство, Вие трябва да се консултирате 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 възможен 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 и да не работите с машини докато тези нежелани реакции отминат (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

GIOTRIF съдържа лактоза

Това лекарство съдържа захар, наречена лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си 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.
- Поглъщайте 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 вода, 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 доза е след повече от 8 часа, приемете пропуснатата доза веднага щом си спомните.
- Ако приемът на следващата Ви доза е след по-малко от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. След това продължете да приемете таблетките редовно, в обичайното време.

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

Ако сте спрели приема 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 Ви е предписал лекарят Ви, Вашият рак може да се 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 лекарят да прекъсне лечението и да намали Вашата доза или да спре лечението:

- **Диария** (много често, 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 (често, може да засегне до 1 на 10 души), ниско ниво на калий в кръвта (често) и влошаване на бъбречната функция (често). 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 често).
Важно е лечението на обрива да започне рано. Съобщете 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** (нечесто, може да засегне до 1 на 100 души), наречено „интерстициална белодробна болест”.
Веднага съобщете на Вашия лекар, ако възникне или внезапно се влоши задух, евентуално придружен с кашлица или висока температура.
- **Дразнене или възпаление на очите**
Може да възникне дразнене или възпаление на очите (конюнктивит/кератоконюнктивит възниква често, а кератит - нечесто). Съобщете на Вашия лекар, ако възникнат 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 (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- афти и възпаление в устата
- инфекция на ноктите
- понижен апетит
- кръвотечение от носа

Чести нежелани реакции (могат 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 телесното тегло
- хрема
- мускулни спазми
- висока температура

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

- Активното вещество е афатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg афатиниб (под формата на дималеат).
- Другите съставки са 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), индиго кармин (E132) алуминиев хидроксид.

Как изглежда GIOTRIF и какво съдържа опаковката

GIOTRIF 50 mg филмирани таблетки са тъмносини и овални. От едната им страна има вдлъбнато релефно обозначение - код "T50", а от другата е емблемата на компанията „Boehringer Ingelheim”.

Филмираните таблетки GIOTRIF се предлагат в опаковки, съдържащи 1, 2 или 4 перфорирани блистери за отделни дози. Всеки блистер съдържа 7 x 1 филмирани таблетки и е опакован заедно със саше с изсушител в алуминиева торбичка.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

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