

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 118 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Tabletki w kolorze białym do żółtawego, okrągła, obustronnie wypukła, o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T20” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta (patrz Tabela 1 poniżej).

Zwiększenie dawki

Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką wynosi 50 mg.

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Tabela 1: Informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane wg CTCAE ^a	Zalecane dawkowanie	
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu ^b	Brak modyfikacji dawki
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się ^c lub nietolerowane) lub stopnia \geq 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 ^b	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg ^d

^aWspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^bW razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.

^cBiegunka trwająca >48 godzin i (lub) wysypka trwająca > 7 dni

^dJeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. *interstitial lung disease* - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego GIOTRIF, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp)

Jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odpowiedniego badania klinicznego, w którym badano by bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ekspozycja na afatynib nie zmienia się znacząco u pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi (stopień C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie stosuje się produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy GIOTRIF jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji EGFR

Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwalidowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF zgłaszano przypadki biegunki, w tym ciężkiej biegunki (patrz rozdział 4.8). Biegunka może powodować odwodnienie, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności nerek, które w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu. Biegunka występowała zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Biegunka 3. stopnia występowała zazwyczaj w pierwszych 6 tygodniach leczenia.

Aktywne leczenie biegunki, w tym odpowiednie nawodnienie połączone z przyjmowaniem leków przeciwbiegunkowych, szczególnie w pierwszych 6 tygodniach leczenia odgrywa istotną rolę i powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Należy zastosować leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), a w razie konieczności w największej dopuszczalnej dawce. Leki przeciwbiegunkowe powinny być łatwo dostępne dla pacjentów, aby można je było zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i kontynuować leczenie przez okres co najmniej 12 godzin od uzyskania prawidłowej perystaltyki i ustąpienia biegunki. Pacjenci, u których wystąpiła ciężka biegunka mogą wymagać przerwy w leczeniu i zmniejszenia dawki lub całkowitego przerwania leczenia produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.2). Pacjenci odwodnieni mogą wymagać dożylnego podania elektrolitów i płynów.

Skórne działania niepożądane

Odnotowano przypadki wysypki/trądziku u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.8). Wysypka ma zazwyczaj postać łagodnej lub umiarkowanej wysypki rumieniowatej i trądzikopodobnej, która może występować lub nasilać się w miejscach narażonych na działanie słońca. Pacjentom, którzy narażeni są na działanie słońca zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym. Wczesne leczenie reakcji skórnych (preparatami nawilżającymi, antybiotykami) może ułatwić długotrwałe stosowanie produktu leczniczego GIOTRIF. U pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi może także być konieczne tymczasowe przerwanie

terapii, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), dodatkowe leczenie oraz skierowanie do lekarza specjalisty w zakresie leczenia objawów dermatologicznych.

Odnotowano przypadki pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkie przypadki sugerujące zespół Stevensa-Johnsona. Należy przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne zmiany pęcherzowe lub złuszcające (patrz punkt 4.8).

Płeć żeńska, mniejsza masa ciała oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek

Większą ekspozycję na afatynib zaobserwowano u kobiet, pacjentów z mniejszą masą ciała oraz z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Może to powodować większe ryzyko działań niepożądanych, a w szczególności biegunki, wysypki/trądziku i zapalenia jamy ustnej. U pacjentów z w/w czynnikami ryzyka zaleca się ściślejszą obserwację.

Choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD)

Istnieją doniesienia o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc lub działań niepożądanych o zbliżonym obrazie chorobowym (np. nacieki w płucach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), w tym przypadkach śmiertelnych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w leczeniu NDRP. Występowanie działań niepożądanych o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc odnotowano u 0,7% z ponad 3800 leczonych pacjentów. Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc stopnia ≥ 3 wg CTCAE, odnotowano u 0,5% pacjentów. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie.

Aby wykluczyć chorobę śródmiąższową płuc, należy przeprowadzić skrupulatną ocenę wszystkich pacjentów z objawami płucnymi (duszność, kaszel, gorączka) charakteryzującymi się ostrym początkiem i (lub) niewyjaśnionym nasileniem. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym GIOTRIF do czasu zakończenia oceny tych objawów. Jeżeli rozpoznana zostanie choroba śródmiąższowa płuc, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Przypadki niewydolności wątroby, niekiedy zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym GIOTRIF odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Do czynników ryzyka u tych pacjentów należały istniejąca uprzednio choroba wątroby i (lub) choroby współistniejące związane z progresją podstawowej choroby nowotworowej. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w stopniu 3. obserwowano u 2,4% pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami badań wątroby, przyjmujących dawkę 40 mg na dobę, dodatkowo w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wynikami, aktywność aminotransferaz była około 3,5 razy wyższa (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia może być konieczne u osób z pogarszającą się czynnością wątroby (patrz punkt 4.2) Należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów, u których wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zapalenie rogówki

W przypadku wystąpienia takich objawów jak: ostre lub pogarszające się zapalenia oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy tymczasowo przerwać lub zakończyć leczenie produktem leczniczym GIOTRIF. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie. Stosowanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i owrzodzenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem HER2. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych nie wskazują na niekorzystne działanie produktu leczniczego GIOTRIF na kurczliwość mięśnia sercowego. Jednakże nie prowadzono badań z produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) ani z poważnymi chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów, u których występują sercowe czynniki ryzyka oraz tych, u których występują choroby, które mogą wpłynąć na LVEF, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę poziomu LVEF przed i po wdrożeniu leczenia produktem leczniczym GIOTRIF. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy sercowe, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę LVEF.

U pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy normy, należy rozważyć konsultację kardiologiczną oraz tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

Interakcje z glikoproteiną-P (P-gp)

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp może zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy GIOTRIF zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z układami transportującymi leki

Wpływ inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) na afatynib

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem P-gp i BCRP. Po podaniu silnego inhibitora P-gp i BCRP rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) na 1 godzinę przed pojedynczą dawką 20 mg produktu leczniczego GIOTRIF, ekspozycja na afatynib wzrosła o 48% (pole pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$)) oraz 39% (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})). Z drugiej strony, kiedy rytonawir podano jednocześnie lub 6 godzin po podaniu 40 mg produktu leczniczego GIOTRIF, biodostępność względna afatynibu wynosiła odpowiednio 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) oraz 111% ($AUC_{0-\infty}$) i 105% (C_{max}). Z tego względu silne inhibitory P-gp (w tym m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.2).

Wpływ induktorów P-gp na afatynib

Wcześniejsze podawanie silnego induktora P-gp ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszyło stężenie afatynibu w osoczu o 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 40 mg. Silne induktory P-gp (w tym m.in. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.4).

Wpływ afatynibu na substraty P-gp

Na podstawie wyników badań *in vitro* dowiedziono, że afatynib jest umiarkowanym inhibitorem P-gp. Jednakże w oparciu o dane kliniczne uważa się, że jest mało prawdopodobne, że leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powoduje zmiany w stężeniu innych substratów P-gp w osoczu.

Interakcje z BCRP

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem oraz inhibitorem transportera BCRP. Afatynib może zwiększać biodostępność substratów BCRP podawanych doustnie (w tym rozuwastatyny i sulfasalazyny).

Wpływ żywności na afatynib

Jednoczesne spożycie posiłku z dużą zawartością tłuszczu i produktu leczniczego GIOTRIF powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na afatynib o około 50% dla C_{max} oraz 39% dla $AUC_{0-\infty}$. Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względów bezpieczeństwa kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze, których działanie ukierunkowane jest na EGFR, są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania na zwierzętach, które otrzymywały afatynib nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały objawów teratogenności, także w dawkach śmiertelnych dla matki. Niepożądane zmiany ograniczały się jedynie do dawek toksycznych. Jednakże ekspozycja układowa uzyskana u zwierząt znajdowała się w przedziale zbliżonym lub poniżej poziomów zaobserwowanych u pacjentów (patrz punkt 5.3).

Czas całkowitej eliminacji afatynibu nie jest znany. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Ryzyko dla ludzi jest nieznane. Jeśli produkt leczniczy GIOTRIF jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas lub po terapii, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły wydzielanie afatynibu z mlekiem (patrz punkt 5.3). W związku z tym prawdopodobne jest, że afatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Należy odradzać karmienie piersią matkom otrzymującym produkt leczniczy GIOTRIF.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi dotyczących wpływu afatynibu na płodność. Dostępne niekliniczne dane toksykologiczne wykazały wpływ większych dawek produktu leczniczego na układ rozrodczy, dlatego nie można wykluczyć negatywnego wpływu produktu leczniczego GIOTRIF na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy GIOTRIF ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas terapii produktem leczniczym GIOTRIF u niektórych pacjentów zgłaszano działania niepożądane dotyczące oczu (zapalenie spojówek, suchość oka, zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8), co mogło wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w Tabeli 2. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane (patrz punkt 4.4) oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica (patrz również Tabela 3). Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zgłaszano u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Obniżenie dawki (patrz punkt 4.2) prowadziło do zmniejszenia częstości występowania częstych działań niepożądanych.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę, u 57% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano terapię ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio 1,3% oraz 0%.

Odnotowano występowanie pęcherzowych i złuszczeniowych chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona, chociaż w tych sytuacjach stwierdzono inne możliwe przyczyny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich badaniach u pacjentów z NDRP, w których podawano dobową dawkę produktu leczniczego GIOTRIF w monoterapii wynoszącą 40 mg (n=497) lub 50 mg (n=1638).

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania

Układ	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica ¹	Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia odczuwania smaku	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ²	Niestrawność Zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³ Wysypka trądzikopodobna ⁴ Świąd ⁵ Sucha skóra ⁶	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej³ Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną⁵ Obejmuje świąd, świąd uogólniony⁶ Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

Opis wybranych działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3, wg NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 3

Stopień wg NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg raz na dobę) N=229			Pemetreksed/ Cisplatyna N=111		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Krwawienie z nosa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Zapalenie jamy ustnej ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zapalenie warg	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Sucha skóra ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Świąd ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,5	0	0	9,0	0	0

¹Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia

²Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej

³Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką

⁴Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁶Obejmuje świąd, świąd uogólniony

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia (>2,5 do 5,0-krotnie przewyższające górną granicę normy [GGN]) wystąpiło u < 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF. Zwiększenie aktywności AlAT 3. stopnia (>5,0 do 20,0-krotnie przewyższające GGN) wystąpiło u < 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) spowodowało nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. działania niepożądane wyleczono.

Leczenie

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy GIOTRIF. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego GIOTRIF oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13.

Mechanizm działania.

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

Efekty farmakodynamiczne

Nieprawidłowe przesyłanie sygnałów z receptorów z rodziny ErbB wywołany przez mutacje i (lub) amplifikację receptora i (lub) nadekspresję ligandu przyczynia się do występowania złośliwego fenotypu. Mutacja EGFR określa odrębny podtyp molekularny raka płuca.

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR ((Del 19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w egzonie 18 (G719X) i egzonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych.

Afatynib zachowuje znaczną aktywność przeciwnowotworową w liniach komórek NDRP *in vitro* i (lub) modelach guza *in vivo* (ksenoprzeszczepy lub modele transgeniczne), w których dominującymi mutacjami są mutacje izoform EGFR znanych ze swej oporności na odwracalne inhibitory EGFR erlotynib i gefitynib, np. T790M lub T854A. Wykazano również aktywność kliniczną leku wobec guzów z mutacją T790M w egzonie 20. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie LUX–Lung 3

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego GIOTRIF w terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP (stadium IIIB lub IV) z mutacją EGFR oceniono w ogólnoświatowym, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym. U pacjentów wykonano oznaczenia 29 różnych mutacji EGFR, wykorzystując do tego celu metodę opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacjentów w sposób losowy (2:1) przydzielono do grupy przyjmującej produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy, której podano maksymalnie 6 cykli pemetreksedu/cisplatyny.

Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 61 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%), 26% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 72% osoby rasy azjatyckiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany w sposób niezależny.

W czasie analizy pierwotnej 45 (20%) pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF i 3 (3%) pacjentów leczonych chemioterapią nadal żyło bez progresji choroby. Wartości te stanowią punkt odcięcia krzywych przedstawionych na Ryc. 1 oraz danych w Tabeli 4.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux–Lung 3 (całkowita populacja)

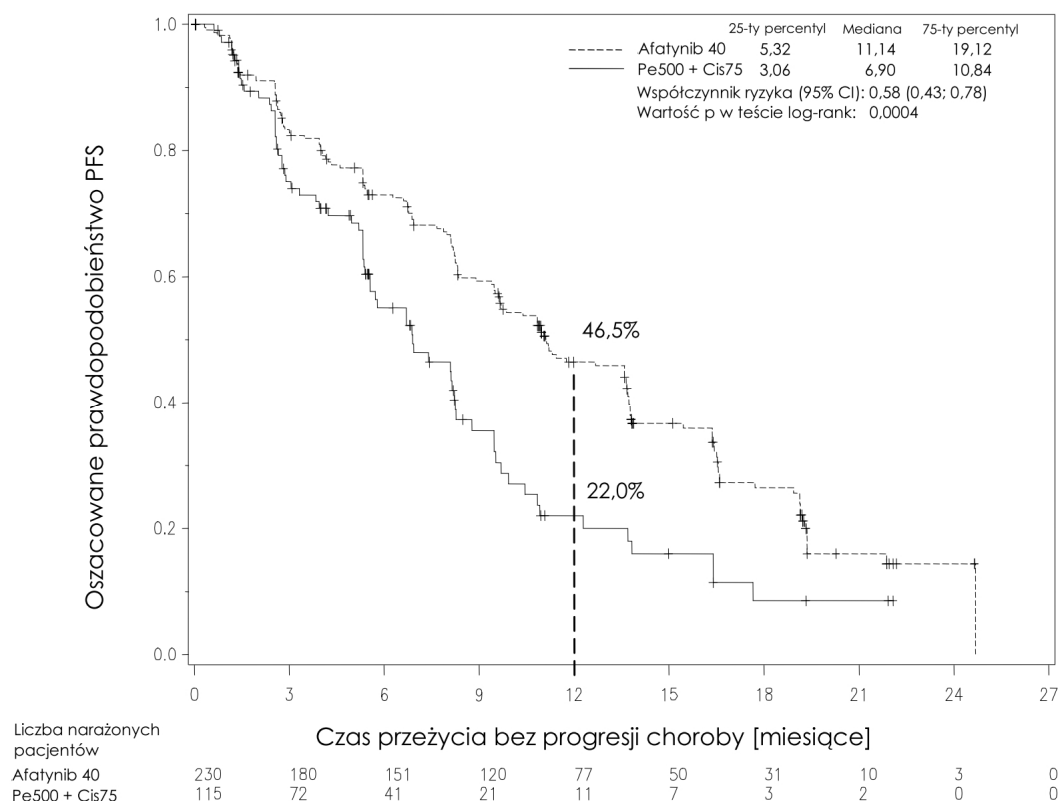


Tabela 4. Wyniki skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z pemetrekselem/cisplatyną (badanie LUX–Lung 3) w analizie pierwotnej (ocena niezależna)

	GIOTRIF (n=230)	Pemetrekсед/ Cisplatyna (n=115)	Współczynnik ryzyka HR/ Iloraz szans OR (95% CI)	Wartość p
PFS, całkowita populacja badania				
Miesiące (mediana)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43–0,78)	0,0004
Odsetek PFS po roku	46,5%	22,0%	-	-
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77–7,83)	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia (OS)	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55
Miesiące (mediana)²				

¹ CR=odpowiedź całkowita; PR=odpowiedź częściowa

² Analiza OS zaktualizowana w styczniu 2013 r.

W zdefiniowanej w protokole podgrupie chorych z najczęstszymi mutacjami (Del 19, L858R) mediana PFS w grupie produktu leczniczego GIOTRIF (N=204) i chemioterapii (N=104) wynosiła odpowiednio 13,6 miesiąca i 6,9 miesiąca (HR 0,47; 95% CI: 0,34-0,65; p < 0,0001), a mediana OS – odpowiednio 30,3 miesiąca i 26,2 miesiąca (HR 0,82; 95% CI: 0,59-1,14; p = 0,2244).

Korzystnemu PFS towarzyszyła poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do ich nasilenia (patrz Tabela 5). Średnie wyniki w czasie dla ogólnej jakości życia, ogólnego stanu zdrowia i stanu fizycznego, pełnionych ról społecznych oraz funkcji poznawczych były znacznie lepsze w przypadku produktu leczniczego GIOTRIF.

Tabela 5: Poprawa w zakresie objawów u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF lub chemioterapię w badaniu LUX-Lung 3 (kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą^a	67% wobec 60%; p = 0,2444	64% wobec 50%; p = 0,0103	59% wobec 48%; p = 0,0513
Wydłużenie czasu do nasilenia (miesiące)^a	NR ^b wobec 8,0 HR 0,60; p = 0,0072	10,3 wobec 2,9 HR 0,68; p = 0,0145	4,2 wobec 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a Wartości przedstawione dla produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią

^b NR = nie osiągnięto

Badanie LUX–Lung 2

Badanie LUX-Lung 2 było jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 129 pacjentów chorych na gruczolakoraka płuc w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR, uprzednio nieleczonych EGFR TKI. Pacjenci zostali zakwalifikowani do terapii pierwszego rzutu (n=61) lub drugiego rzutu (n= 68) (tj. po niepowodzeniu 1 schematu wcześniejszej chemioterapii). U 61 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie, potwierdzone ORR i DCR według oceny niezależnej wynosiły odpowiednio 65,5% i 86,9%. Mediana PFS według oceny niezależnej wynosiła 12,0 miesięcy. Skuteczność była równie wysoka w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię (n=68; ORR 57,4%; mediana PFS według oceny niezależnej wyniosła 8,0 miesięcy). Zaktualizowana mediana OS dla leczenia pierwszego i drugiego rzutu wynosiła odpowiednio 31,7 miesiąca i 23,6 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GIOTRIF we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego GIOTRIF, C_{max} afatynibu obserwowano po upływie około 2 do 5 godzin. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 20 mg do 50 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa na afatynib przyjmowany z posiłkiem bogatym w tłuszcze maleje o 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych w różnych typach nowotworów, zaobserwowano średnie zmniejszenie $AUC_{\tau, ss}$ o 26% , gdy posiłek był spożywany w ciągu 3 godzin przed lub 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF. Z tego względu posiłki należy spożywać min. 3 godziny przed i 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wskaźnik wiązania afatynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi około 95%. Afatynib wiąże się z białkami zarówno niekowalencyjnie (w sposób tradycyjny), jak i kowalencyjnie.

Metabolizm

Reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy nie odgrywają istotnej roli dla afatynibu *in vivo*. Większość krążących metabolitów afatynibu stanowiły addukty kowalencyjnie połączone z białkami.

Eliminacja

U ludzi afatynib jest wydalany głównie z kałem. Po doustnym podaniu roztworu zawierającego 15 mg afatynibu, 85,4% dawki wykryto w kale, a 4,3% w moczu. Związek macierzysty stanowił 88% wykrytej dawki. Okres półtrwania afatynibu wynosił około 37 godzin. Stężenie w stanie stacjonarnym afatynibu w osoczu osiągnięto w ciągu 8 dni od wielokrotnego podania afatynibu, co spowodowało 2,77-krotną kumulację w zakresie $AUC_{0-\infty}$ oraz 2,11-krotną kumulację w zakresie C_{max} .

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 5% pojedynczej dawki leku jest wydalane przez nerki. Nie zbadano bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne uzyskane w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej i punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Afatynib jest wydalany głównie z żółcią/kałem. Pacjenci z łagodnymi (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby wykazywali ekspozycję zbliżoną do obserwowanej u zdrowych ochotników po otrzymaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 50 mg. Jest to zgodne z farmakokinetycznymi danymi populacyjnymi uzyskanymi w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Działanie farmakokinetyczne afatynibu nie zostało przebadane u pacjentów z ciężkimi (C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną z udziałem 927 pacjentów z nowotworami (764 z NDRP) leczonych produktem leczniczym GIOTRIF w monoterapii. Nie było konieczności dostosowania dawki początkowej dla żadnej z poniższych zmiennych.

Wiek

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (zakres: 28–87 lat) na farmakokinetykę afatynibu.

Masa ciała

Ekspozycja na lek zawarty w osoczu ($AUC_{\tau,ss}$) zwiększyła się o 26% u pacjenta o masie ciała 42 kg (2,5 percentyl) i zmalała o 22% u pacjenta o masie ciała 95 kg (97,5 percentyl), w porównaniu do pacjenta o masie ciała 62 kg (mediana masy ciała pacjentów w całej populacji).

Płeć

Stężenie w osoczu u kobiet było o 15% większe ($AUC_{\tau,ss}$ skorygowane o masę ciała) niż u mężczyzn.

Rasa

Rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę afatynibu, na co wskazują wyniki analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, z uwzględnieniem pacjentów rasy azjatyckiej, białej i czarnej. Dane dotyczące rasy czarnej były ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na afatynib zwiększyła się umiarkowanie wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CrCL obliczonego na podstawie wzoru Cockcrofta Gaulta), tj. dla pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub 30 ml/min ekspozycja ($AUC_{\tau,ss}$) na afatynib wzrosła odpowiednio o 13% i 42%, a zmniejszyła się o 6% i 20% u pacjentów z CrCL 90 ml/min lub 120 ml/min, w porównaniu do pacjentów z CrCL 79 ml/min (mediana CrCL w ogólnej populacji pacjentów poddanych analizie).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, rozpoznawanymi na podstawie nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, nie wykazano żadnej korelacji zaburzeń czynności wątroby z istotną zmianą ekspozycji na afatynib. Dostępne dane dotyczące umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby były ograniczone.

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne, które miały znaczący wpływ na ekspozycję na afatynib to: wskaźnik sprawności w skali ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, aktywność fosfatazy zasadowej oraz białko całkowite. Wpływ poszczególnych z tych zmiennych został uznany za nieistotny klinicznie. Palenie, picie alkoholu (ograniczone dane) lub obecność przerzutów w wątrobie nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę afatynibu.

Pozostałe informacje o interakcjach z innymi lekami

Interakcje z układami transportującymi wchłaniane leki

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem nośników OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz OCT3 są mało prawdopodobne.

Interakcje z cytochromem P450 (CYP)

Dowodzono, że u ludzi reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy mają niewielki wpływ na metabolizm afatynibu. Około 2% dawki afatynibu było metabolizowane przez FMO3, a poziom N-demetylacji zależnej od CYP3A4 był zbyt niski, aby oznaczyć go ilościowo. Afatynib nie jest ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP, dlatego jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy wchodzi w interakcje z innymi lekami, które modulują lub są metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ hamowania aktywności UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) na afatynib
Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem aktywności UGT1A1 są mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podanie pojedynczych dawek myszom i szczurom wykazało niski potencjał toksyczności ostrej afatynibu. W badaniach po doustnym podaniu wielokrotnym przez 26 tygodni u szczurów i przez 52 tygodnie u świnek morskich, główne działania niepożądane zaobserwowano na skórze (zmiany skórne, zanik nabłonka i zapalenie mieszków włosowych u szczurów), w przewodzie pokarmowym (biegunka, nadżerki w żołądku, atrofia nabłonkowa u szczurów i świnek morskich) i nerkach (martwica brodawek u szczurów). W zależności od wyników, wymienione zmiany wystąpiły po ekspozycji poniżej, w zakresie lub powyżej poziomów istotnych klinicznie. Dodatkowo, u obu gatunków zaobserwowano atrofię nabłonka w różnych narządach.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzone dla afatynibu wykazały brak działania teratogenne. Poziom odpowiadającej temu ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) był nieco wyższy (2,2-krotnie u szczurów) lub niższy (0,3-krotnie u królików), w porównaniu z poziomami u pacjentów.

Znakowany izotopowo afatynib podawany doustnie szczurom w 11. dniu laktacji był wydzielany z mlekiem samic.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach płci męskiej i żeńskiej po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na płodność. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci męskiej i żeńskiej mieściła się w przedziale lub wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (odpowiednio 1,3-krotnie i 0,51-krotnie).

Badania na szczurach po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na rozwój prenatalny i poporodowy. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci żeńskiej wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (0,23 razy).

Fototoksyczność

W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście 3T3 stwierdzono, że afatynib może mieć działanie fototoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego GIOTRIF.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
- Krospowidon typu A
- Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z folii PVC/PVDC podzielny na dawki pojedyncze. Każdy blister jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie i zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych. Wielkości opakowań: 7 x 1, 14 x 1 lub 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 30 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 176 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Ciemnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T30” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta (patrz Tabela 1 poniżej).

Zwiększenie dawki

Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką wynosi 50 mg.

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Tabela 1: Informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane wg CTCAE ^a	Zalecane dawkowanie	
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu ^b	Brak modyfikacji dawki
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się ^c lub nietolerowane) lub stopnia \geq 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 ^b	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg ^d

^aWspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^bW razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.

^cBiegunka trwająca >48 godzin i (lub) wysypka trwająca > 7 dni

^dJeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. *interstitial lung disease* - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego GIOTRIF, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp)

Jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odpowiedniego badania klinicznego, w którym badano by bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ekspozycja na afatynib nie zmienia się znacząco u pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi (stopień C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie stosuje się produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy GIOTRIF jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji EGFR

Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwalidowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF zgłaszano przypadki biegunki, w tym ciężkiej biegunki (patrz rozdział 4.8). Biegunka może powodować odwodnienie, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności nerek, które w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu. Biegunka występowała zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Biegunka 3. stopnia występowała zazwyczaj w pierwszych 6 tygodniach leczenia.

Aktywne leczenie biegunki, w tym odpowiednie nawodnienie połączone z przyjmowaniem leków przeciwbiegunkowych, szczególnie w pierwszych 6 tygodniach leczenia odgrywa istotną rolę i powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Należy zastosować leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), a w razie konieczności w największej dopuszczalnej dawce. Leki przeciwbiegunkowe powinny być łatwo dostępne dla pacjentów, aby można je było zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i kontynuować leczenie przez okres co najmniej 12 godzin od uzyskania prawidłowej perystaltyki i ustąpienia biegunki. Pacjenci, u których wystąpiła ciężka biegunka mogą wymagać przerwy w leczeniu i zmniejszenia dawki lub całkowitego przerwania leczenia produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.2). Pacjenci odwodnieni mogą wymagać dożylnego podania elektrolitów i płynów.

Skórne działania niepożądane

Odnotowano przypadki wysypki/trądziku u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.8). Wysypka ma zazwyczaj postać łagodnej lub umiarkowanej wysypki rumieniowatej i trądzikopodobnej, która może występować lub nasilać się w miejscach narażonych na działanie słońca. Pacjentom, którzy narażeni są na działanie słońca zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym. Wczesne leczenie reakcji skórnych (preparatami nawilżającymi, antybiotykami) może ułatwić długotrwałe stosowanie produktu leczniczego GIOTRIF. U pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi może także być konieczne

tyczasowe przerwanie terapii, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), dodatkowe leczenie oraz skierowanie do lekarza specjalisty w zakresie leczenia objawów dermatologicznych.

Odnotowano przypadki pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkie przypadki sugerujące zespół Stevensa-Johnsona. Należy przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne zmiany pęcherzowe lub złuszcające (patrz punkt 4.8).

Płeć żeńska, mniejsza masa ciała oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek

Większą ekspozycję na afatynib zaobserwowano u kobiet, pacjentów z mniejszą masą ciała oraz z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Może to powodować większe ryzyko działań niepożądanych, a w szczególności biegunki, wysypki/trądziku i zapalenia jamy ustnej. U pacjentów z w/w czynnikami ryzyka zaleca się ściślejszą obserwację.

Choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD)

Istnieją doniesienia o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc lub działań niepożądanych o zbliżonym obrazie chorobowym (np. nacieki w płucach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), w tym przypadkach śmiertelnych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w leczeniu NDRP. Występowanie działań niepożądanych o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc odnotowano u 0,7% z ponad 3800 leczonych pacjentów. Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc stopnia ≥ 3 wg CTCAE, odnotowano u 0,5% pacjentów. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie.

Aby wykluczyć chorobę śródmiąższową płuc, należy przeprowadzić skrupulatną ocenę wszystkich pacjentów z objawami płucnymi (duszność, kaszel, gorączka) charakteryzującymi się ostrym początkiem i (lub) niewyjaśnionym nasileniem. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym GIOTRIF do czasu zakończenia oceny tych objawów. Jeżeli rozpoznana zostanie choroba śródmiąższowa płuc, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Przypadki niewydolności wątroby, niekiedy zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym GIOTRIF odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Do czynników ryzyka u tych pacjentów należały istniejąca uprzednio choroba wątroby i (lub) choroby współistniejące związane z progresją podstawowej choroby nowotworowej. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w stopniu 3. obserwowano u 2,4% pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami badań wątroby, przyjmujących dawkę 40 mg na dobę, dodatkowo w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wynikami, aktywność aminotransferaz była około 3,5 razy wyższa (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia może być konieczne u osób z pogarszającą się czynnością wątroby (patrz punkt 4.2) Należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów, u których wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zapalenie rogówki

W przypadku wystąpienia takich objawów jak: ostre lub pogarszające się zapalenia oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy tymczasowo przerwać lub zakończyć leczenie produktem leczniczym GIOTRIF. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie. Stosowanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i owrzodzenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem HER2. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych nie wskazują na niekorzystne działanie produktu leczniczego GIOTRIF na kurczliwość mięśnia sercowego. Jednakże nie prowadzono badań z produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) ani z poważnymi chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów, u których występują sercowe czynniki ryzyka oraz tych, u których występują choroby, które mogą wpłynąć na LVEF, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę poziomu LVEF przed i po wdrożeniu leczenia produktem leczniczym GIOTRIF. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy sercowe, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę LVEF.

U pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy normy, należy rozważyć konsultację kardiologiczną oraz tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

Interakcje z glikoproteiną-P (P-gp)

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp może zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy GIOTRIF zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z układami transportującymi leki

Wpływ inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) na afatynib

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem P-gp i BCRP. Po podaniu silnego inhibitora P-gp i BCRP rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) na 1 godzinę przed pojedynczą dawką 20 mg produktu leczniczego GIOTRIF, ekspozycja na afatynib wzrosła o 48% (pole pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$)) oraz 39% (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})). Z drugiej strony, kiedy rytonawir podano jednocześnie lub 6 godzin po podaniu 40 mg produktu leczniczego GIOTRIF, biodostępność względna afatynibu wynosiła odpowiednio 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) oraz 111% ($AUC_{0-\infty}$) i 105% (C_{max}). Z tego względu silne inhibitory P-gp (w tym m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.2).

Wpływ induktorów P-gp na afatynib

Wcześniejsze podawanie silnego induktora P-gp ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszyło stężenie afatynibu w osoczu o 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 40 mg. Silne induktory P-gp (w tym m.in. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.4).

Wpływ afatynibu na substraty P-gp

Na podstawie wyników badań *in vitro* dowiedziono, że afatynib jest umiarkowanym inhibitorem P-gp. Jednakże w oparciu o dane kliniczne uważa się, że jest mało prawdopodobne, że leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powoduje zmiany w stężeniu innych substratów P-gp w osoczu.

Interakcje z BCRP

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem oraz inhibitorem transportera BCRP. Afatynib może zwiększać biodostępność substratów BCRP podawanych doustnie (w tym rozuwastatyny i sulfasalazyny).

Wpływ żywności na afatynib

Jednoczesne spożycie posiłku z dużą zawartością tłuszczu i produktu leczniczego GIOTRIF powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na afatynib o około 50% dla C_{max} oraz 39% dla $AUC_{0-\infty}$. Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względów bezpieczeństwa kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze, których działanie ukierunkowane jest na EGFR, są potencjalnie szkodliwe dla płodu.

Badania na zwierzętach, które otrzymywały afatynib nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały objawów teratogenności, także w dawkach śmiertelnych dla matki. Niepożądane zmiany ograniczały się jedynie do dawek toksycznych. Jednakże ekspozycja układowa uzyskana u zwierząt znajdowała się w przedziale zbliżonym lub poniżej poziomów zaobserwowanych u pacjentów (patrz punkt 5.3).

Czas całkowitej eliminacji afatynibu nie jest znany. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Ryzyko dla ludzi jest nieznane. Jeśli produkt leczniczy GIOTRIF jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas lub po terapii, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły wydzielanie afatynibu z mlekiem (patrz punkt 5.3). W związku z tym prawdopodobne jest, że afatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Należy odradzać karmienie piersią matkom otrzymującym produkt leczniczy GIOTRIF.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi dotyczących wpływu afatynibu na płodność. Dostępne niekliniczne dane toksykologiczne wykazały wpływ większych dawek produktu leczniczego na układ rozrodczy, dlatego nie można wykluczyć negatywnego wpływu produktu leczniczego GIOTRIF na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy GIOTRIF ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas terapii produktem leczniczym GIOTRIF u niektórych pacjentów zgłaszano działania niepożądane dotyczące oczu (zapalenie spojówek, suchość oka, zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8), co mogło wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w Tabeli 2. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane (patrz punkt 4.4) oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica (patrz również Tabela 3). Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zgłaszano u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Obniżenie dawki (patrz punkt 4.2) prowadziło do zmniejszenia częstości występowania częstych działań niepożądanych.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę, u 57% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano terapię ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio 1,3% oraz 0%.

Odnotowano występowanie pęcherzowych i złuszczeniowych chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona, chociaż w tych sytuacjach stwierdzono inne możliwe przyczyny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich badaniach u pacjentów z NDRP, w których podawano dobową dawkę produktu leczniczego GIOTRIF w monoterapii wynoszącą 40 mg (n=497) lub 50 mg (n=1638).

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania

Układ	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica ¹	Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia odczuwania smaku	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ²	Niestrawność Zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³ Wysypka trądzikopodobna ⁴ Świąd ⁵ Sucha skóra ⁶	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej³ Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną⁵ Obejmuje świąd, świąd uogólniony⁶ Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

Opis wybranych działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3, wg NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 3

Stopień wg NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg raz na dobę) N=229			Pemetreksed/ Cisplatyna N=111		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Krwawienie z nosa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Zapalenie jamy ustnej ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zapalenie warg	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Sucha skóra ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Świąd ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,5	0	0	9,0	0	0

¹Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia

²Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej

³Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką

⁴Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁶Obejmuje świąd, świąd uogólniony

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia (>2,5 do 5,0-krotnie przewyższające górną granicę normy [GGN]) wystąpiło u < 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF. Zwiększenie aktywności AlAT 3. stopnia (>5,0 do 20,0-krotnie przewyższające GGN) wystąpiło u < 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) spowodowało nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. działania niepożądane wyleczono.

Leczenie

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy GIOTRIF. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego GIOTRIF oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13.

Mechanizm działania.

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

Efekty farmakodynamiczne

Nieprawidłowe przesyłanie sygnałów z receptorów z rodziny ErbB wywołany przez mutacje i (lub) amplifikację receptora i (lub) nadekspresję ligandu przyczynia się do występowania złośliwego fenotypu. Mutacja EGFR określa odrębny podtyp molekularny raka płuca.

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR ((Del 19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w egzonie 18 (G719X) i egzonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych.

Afatynib zachowuje znaczną aktywność przeciwnowotworową w liniach komórek NDRP *in vitro* i (lub) modelach guza *in vivo* (ksenoprzeszczepy lub modele transgeniczne), w których dominującymi mutacjami są mutacje izoform EGFR znanych ze swej oporności na odwracalne inhibitory EGFR erlotynib i gefitynib, np. T790M lub T854A. Wykazano również aktywność kliniczną leku wobec guzów z mutacją T790M w egzonie 20. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie LUX–Lung 3

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego GIOTRIF, w terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP (stadium IIIB lub IV) z mutacją EGFR oceniono w ogólnoświatowym, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym. U pacjentów wykonano oznaczenia 29 różnych mutacji EGFR, wykorzystując do tego celu metodę opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacjentów w sposób losowy (2:1) przydzielono do grupy przyjmującej produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy, której podano maksymalnie 6 cykli pemetreksedu/cisplatyny.

Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 61 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%), 26% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 72% osoby rasy azjatyckiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany w sposób niezależny.

W czasie analizy pierwotnej 45 (20%) pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF i 3 (3%) pacjentów leczonych chemioterapią nadal żyło bez progresji choroby. Wartości te stanowią punkt odcięcia krzywych przedstawionych na Ryc. 1 oraz danych w Tabeli 4.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux–Lung 3 (całkowita populacja)

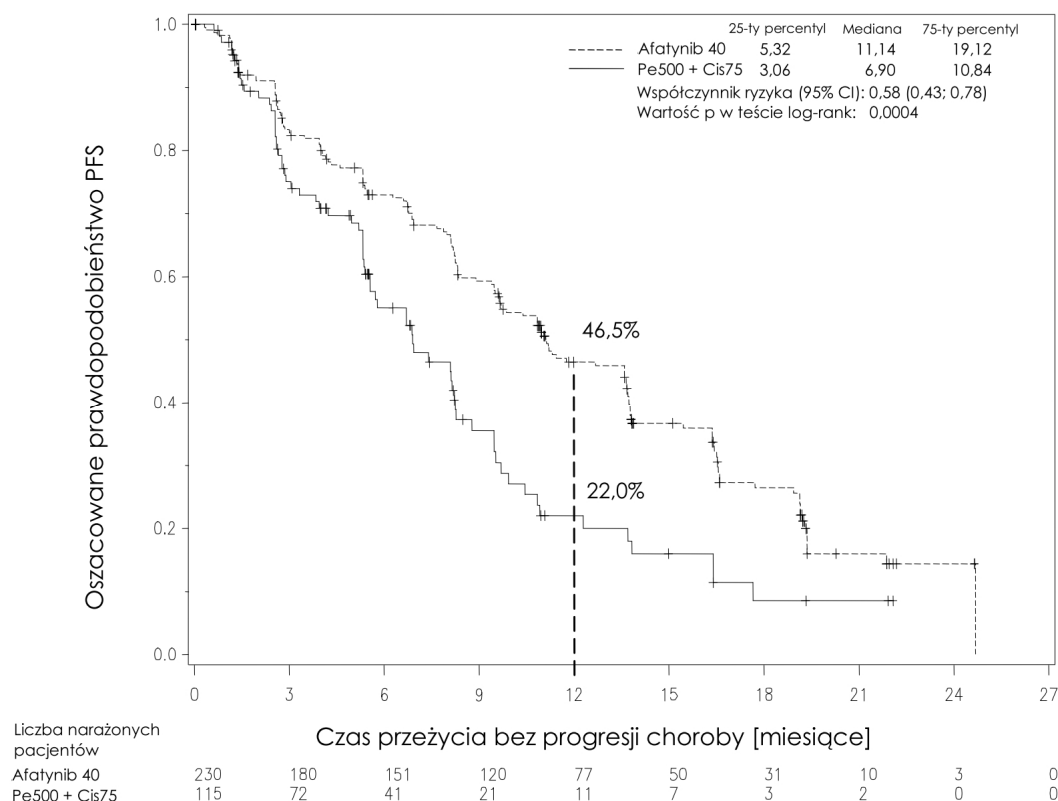


Tabela 4. Wyniki skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z pemetrekselem/cisplatyną (badanie LUX–Lung 3) w analizie pierwotnej (ocena niezależna)

	GIOTRIF (n=230)	Pemetrekse/ Cisplatyna (n=115)	Współczynnik ryzyka HR/ Iloraz szans OR (95% CI)	Wartość p
PFS, całkowita populacja badania				
Miesiące (mediana)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43–0,78)	0,0004
Odsetek PFS po roku	46,5%	22,0%	-	-
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77–7,83)	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia (OS)	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55
Miesiące (mediana)²				

¹ CR=odpowiedź całkowita; PR=odpowiedź częściowa

² Analiza OS zaktualizowana w styczniu 2013 r.

W zdefiniowanej w protokole podgrupie chorych z najczęstszymi mutacjami (Del 19, L858R) mediana PFS w grupie produktu leczniczego GIOTRIF (N=204) i chemioterapii (N=104) wynosiła odpowiednio 13,6 miesiąca i 6,9 miesiąca (HR 0,47; 95% CI: 0,34-0,65; p < 0,0001), a mediana OS – odpowiednio 30,3 miesiąca i 26,2 miesiąca (HR 0,82; 95% CI: 0,59-1,14; p = 0,2244).

Korzystnemu PFS towarzyszyła poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do ich nasilenia (patrz Tabela 5). Średnie wyniki w czasie dla ogólnej jakości życia, ogólnego stanu zdrowia i stanu fizycznego, pełnionych ról społecznych oraz funkcji poznawczych były znacznie lepsze w przypadku produktu leczniczego GIOTRIF.

Tabela 5: Poprawa w zakresie objawów u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF lub chemioterapię w badaniu LUX-Lung 3 (kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą^a	67% wobec 60%; p = 0,2444	64% wobec 50%; p = 0,0103	59% wobec 48%; p = 0,0513
Wydłużenie czasu do nasilenia (miesiące)^a	NR ^b wobec 8,0 HR 0,60; p = 0,0072	10,3 wobec 2,9 HR 0,68; p = 0,0145	4,2 wobec 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a Wartości przedstawione dla produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią

^b NR = nie osiągnięto

Badanie LUX–Lung 2

Badanie LUX-Lung 2 było jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 129 pacjentów chorych na gruczolakoraka płuc w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR, uprzednio nieleczonych EGFR TKI. Pacjenci zostali zakwalifikowani do terapii pierwszego rzutu (n=61) lub drugiego rzutu (n= 68) (tj. po niepowodzeniu 1 schematu wcześniejszej chemioterapii). U 61 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie, potwierdzone ORR i DCR według oceny niezależnej wynosiły odpowiednio 65,5% i 86,9%. Mediana PFS według oceny niezależnej wynosiła 12,0 miesiący. Skuteczność była równie wysoka w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię (n=68; ORR 57,4%; mediana PFS według oceny niezależnej wyniosła 8,0 miesiący). Zaktualizowana mediana OS dla leczenia pierwszego i drugiego rzutu wynosiła odpowiednio 31,7 miesiąca i 23,6 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GIOTRIF we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego GIOTRIF, C_{max} afatynibu obserwowano po upływie około 2 do 5 godzin. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 20 mg do 50 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa na afatynib przyjmowany z posiłkiem bogatym w tłuszcze maleje o 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych w różnych typach nowotworów, zaobserwowano średnie zmniejszenie $AUC_{\tau,ss}$ o 26%, gdy posiłek był spożywany w ciągu 3 godzin przed lub 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF. Z tego względu posiłki należy spożywać min. 3 godziny przed i 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wskaźnik wiązania afatynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi około 95%. Afatynib wiąże się z białkami zarówno niekowalencyjnie (w sposób tradycyjny), jak i kowalencyjnie.

Metabolizm

Reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy nie odgrywają istotnej roli dla afatynibu *in vivo*. Większość krążących metabolitów afatynibu stanowiły addukty kowalencyjnie połączone z białkami.

Eliminacja

U ludzi afatynib jest wydalany głównie z kałem. Po doustnym podaniu roztworu zawierającego 15 mg afatynibu, 85,4% dawki wykryto w kale, a 4,3% w moczu. Związek macierzysty stanowił 88% wykrytej dawki. Okres półtrwania afatynibu wynosił około 37 godzin. Stężenie w stanie stacjonarnym afatynibu w osoczu osiągnięto w ciągu 8 dni od wielokrotnego podania afatynibu, co spowodowało 2,77-krotną kumulację w zakresie $AUC_{0-\infty}$ oraz 2,11-krotną kumulację w zakresie C_{max} .

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 5% pojedynczej dawki leku jest wydalane przez nerki. Nie zbadano bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne uzyskane w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej i punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Afatynib jest wydalany głównie z żółcią/kałem. Pacjenci z łagodnymi (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby wykazywali ekspozycję zbliżoną do obserwowanej u zdrowych ochotników po otrzymaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 50 mg. Jest to zgodne z farmakokinetycznymi danymi populacyjnymi uzyskanymi w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Działanie farmakokinetyczne afatynibu nie zostało przebadane u pacjentów z ciężkimi (C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną z udziałem 927 pacjentów z nowotworami (764 z NDRP) leczonych produktem leczniczym GIOTRIF w monoterapii. Nie było konieczności dostosowania dawki początkowej dla żadnej z poniższych zmiennych.

Wiek

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (zakres: 28–87 lat) na farmakokinetykę afatynibu.

Masa ciała

Ekspozycja na lek zawarty w osoczu ($AUC_{\tau,ss}$) zwiększyła się o 26% u pacjenta o masie ciała 42 kg (2,5 percentyl) i zmalała o 22% u pacjenta o masie ciała 95 kg (97,5 percentyl), w porównaniu do pacjenta o masie ciała 62 kg (mediana masy ciała pacjentów w całej populacji).

Płeć

Stężenie w osoczu u kobiet było o 15% większe ($AUC_{\tau,ss}$ skorygowane o masę ciała) niż u mężczyzn.

Rasa:

Rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę afatynibu, na co wskazują wyniki analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, z uwzględnieniem pacjentów rasy azjatyckiej, białej i czarnej. Dane dotyczące rasy czarnej były ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na afatynib zwiększyła się umiarkowanie wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CrCL obliczonego na podstawie wzoru Cockcrofta Gaulta), tj. dla pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub 30 ml/min ekspozycja ($AUC_{\tau,ss}$) na afatynib wzrosła odpowiednio o 13% i 42%, a zmniejszyła się o 6% i 20% u pacjentów z CrCL 90 ml/min lub 120 ml/min, w porównaniu do pacjentów z CrCL 79 ml/min (mediana CrCL w ogólnej populacji pacjentów poddanych analizie).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, rozpoznawanymi na podstawie nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, nie wykazano żadnej korelacji zaburzeń czynności wątroby z istotną zmianą ekspozycji na afatynib. Dostępne dane dotyczące umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby były ograniczone.

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne, które miały znaczący wpływ na ekspozycję na afatynib to: wskaźnik sprawności w skali ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, aktywność fosfatazy zasadowej oraz białko całkowite. Wpływ poszczególnych z tych zmiennych został uznany za nieistotny klinicznie. Palenie, picie alkoholu (ograniczone dane) lub obecność przerzutów w wątrobie nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę afatynibu.

Pozostałe informacje o interakcjach z innymi lekami

Interakcje z układami transportującymi wchłaniane leki

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem nośników OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz OCT3 są mało prawdopodobne.

Interakcje z cytochromem P450 (CYP)

Dowodzono, że u ludzi reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy mają niewielki wpływ na metabolizm afatynibu. Około 2% dawki afatynibu było metabolizowane przez FMO3, a poziom N-demetylacji zależnej od CYP3A4 był zbyt niski, aby oznaczyć go ilościowo. Afatynib nie jest ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP, dlatego jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy wchodzi w interakcje z innymi lekami które modulują lub są metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ hamowania aktywności UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) na afatynib
Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem aktywności UGT1A1 są mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podanie pojedynczych dawek myszom i szczurom wykazało niski potencjał toksyczności ostrej afatynibu. W badaniach po doustnym podaniu wielokrotnym przez 26 tygodni u szczurów i przez 52 tygodnie u świnek morskich, główne działania niepożądane zaobserwowano na skórze (zmiany skórne, zanik nabłonka i zapalenie mieszków włosowych u szczurów), w przewodzie pokarmowym (biegunka, nadżerki w żołądku, atrofia nabłonkowa u szczurów i świnek morskich) i nerkach (martwica brodawek u szczurów). W zależności od wyników, wymienione zmiany wystąpiły po ekspozycji poniżej, w zakresie lub powyżej poziomów istotnych klinicznie. Dodatkowo, u obu gatunków zaobserwowano atrofię nabłonka w różnych narządach.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzone dla afatynibu wykazały brak działania teratogenne. Poziom odpowiadającej temu ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) był nieco wyższy (2,2-krotnie u szczurów) lub niższy (0,3-krotnie u królików), w porównaniu z poziomami u pacjentów.

Znakowany izotopowo afatynib podawany doustnie szczurom w 11. dniu laktacji był wydzielany z mlekiem samic.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach płci męskiej i żeńskiej po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na płodność. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci męskiej i żeńskiej mieściła się w przedziale lub wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (odpowiednio 1,3-krotnie i 0,51-krotnie).

Badania na szczurach po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na rozwój prenatalny i poporodowy. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci żeńskiej wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (0,23 razy).

Fototoksyczność

W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście 3T3 stwierdzono, że afatynib może mieć działanie fototoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego GIOTRIF.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
- Krospowidon typu A
- Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)
- Indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z folii PVC/PVDC podzielny na dawki pojedyncze. Każdy blister jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie i zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych. Wielkości opakowań: 7 x 1, 14 x 1 lub 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 40 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 235 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Jasnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T40” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta (patrz Tabela 1 poniżej).

Zwiększenie dawki

Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką wynosi 50 mg.

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Tabela 1: Informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane wg CTCAE ^a	Zalecane dawkowanie	
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu ^b	Brak modyfikacji dawki
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się ^c lub nietolerowane) lub stopnia \geq 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 ^b	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg ^d

^aWspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^bW razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.

^cBiegunka trwająca >48 godzin i (lub) wysypka trwająca > 7 dni

^dJeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. *interstitial lung disease* - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego GIOTRIF, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp)

Jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odpowiedniego badania klinicznego, w którym badano by bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ekspozycja na afatynib nie zmienia się znacząco u pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi (stopień C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie stosuje się produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy GIOTRIF jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji EGFR

Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwalidowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF zgłaszano przypadki biegunki, w tym ciężkiej biegunki (patrz rozdział 4.8). Biegunka może powodować odwodnienie, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności nerek, które w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu. Biegunka występowała zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Biegunka 3. stopnia występowała zazwyczaj w pierwszych 6 tygodniach leczenia.

Aktywne leczenie biegunki, w tym odpowiednie nawodnienie połączone z przyjmowaniem leków przeciwbiegunkowych, szczególnie w pierwszych 6 tygodniach leczenia odgrywa istotną rolę i powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Należy zastosować leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), a w razie konieczności w największej dopuszczalnej dawce. Leki przeciwbiegunkowe powinny być łatwo dostępne dla pacjentów, aby można je było zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i kontynuować leczenie przez okres co najmniej 12 godzin od uzyskania prawidłowej perystaltyki i ustąpienia biegunki. Pacjenci, u których wystąpiła ciężka biegunka mogą wymagać przerwy w leczeniu i zmniejszenia dawki lub całkowitego przerwania leczenia produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.2). Pacjenci odwodnieni mogą wymagać dożylnego podania elektrolitów i płynów.

Skórne działania niepożądane

Odnotowano przypadki wysypki/trądziku u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.8). Wysypka ma zazwyczaj postać łagodnej lub umiarkowanej wysypki rumieniowatej i trądzikopodobnej, która może występować lub nasilać się w miejscach narażonych na działanie słońca. Pacjentom, którzy narażeni są na działanie słońca zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym. Wczesne leczenie reakcji skórnych (preparatami nawilżającymi, antybiotykami) może ułatwić długotrwałe stosowanie produktu leczniczego GIOTRIF. U pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi może także być konieczne

tyczasowe przerwanie terapii, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), dodatkowe leczenie oraz skierowanie do lekarza specjalisty w zakresie leczenia objawów dermatologicznych.

Odnotowano przypadki pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkie przypadki sugerujące zespół Stevensa-Johnsona. Należy przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne zmiany pęcherzowe lub złuszcające (patrz punkt 4.8).

Płeć żeńska, mniejsza masa ciała oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek

Większą ekspozycję na afatynib zaobserwowano u kobiet, pacjentów z mniejszą masą ciała oraz z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Może to powodować większe ryzyko działań niepożądanych, a w szczególności biegunki, wysypki/trądziku i zapalenia jamy ustnej. U pacjentów z w/w czynnikami ryzyka zaleca się ściślejszą obserwację.

Choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD)

Istnieją doniesienia o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc lub działań niepożądanych o zbliżonym obrazie chorobowym (np. nacieki w płucach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), w tym przypadkach śmiertelnych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w leczeniu NDRP. Występowanie działań niepożądanych o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc odnotowano u 0,7% z ponad 3800 leczonych pacjentów. Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc stopnia ≥ 3 wg CTCAE, odnotowano u 0,5% pacjentów. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie.

Aby wykluczyć chorobę śródmiąższową płuc, należy przeprowadzić skrupulatną ocenę wszystkich pacjentów z objawami płucnymi (duszność, kaszel, gorączka) charakteryzującymi się ostrym początkiem i (lub) niewyjaśnionym nasileniem. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym GIOTRIF do czasu zakończenia oceny tych objawów. Jeżeli rozpoznana zostanie choroba śródmiąższowa płuc, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Przypadki niewydolności wątroby, niekiedy zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym GIOTRIF odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Do czynników ryzyka u tych pacjentów należały istniejąca uprzednio choroba wątroby i (lub) choroby współistniejące związane z progresją podstawowej choroby nowotworowej. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w stopniu 3. obserwowano u 2,4% pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami badań wątroby, przyjmujących dawkę 40 mg na dobę, dodatkowo w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wynikami, aktywność aminotransferaz była około 3,5 razy wyższa (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia może być konieczne u osób z pogarszającą się czynnością wątroby (patrz punkt 4.2) Należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów, u których wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zapalenie rogówki

W przypadku wystąpienia takich objawów jak: ostre lub pogarszające się zapalenia oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy tymczasowo przerwać lub zakończyć leczenie produktem leczniczym GIOTRIF. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie. Stosowanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i owrzodzenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem HER2. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych nie wskazują na niekorzystne działanie produktu leczniczego GIOTRIF na kurczliwość mięśnia sercowego. Jednakże nie prowadzono badań z produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) ani z poważnymi chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów, u których występują sercowe czynniki ryzyka oraz tych, u których występują choroby, które mogą wpłynąć na LVEF, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę poziomu LVEF przed i po wdrożeniu leczenia produktem leczniczym GIOTRIF. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy sercowe, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę LVEF.

U pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy normy, należy rozważyć konsultację kardiologiczną oraz tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

Interakcje z glikoproteiną-P (P-gp)

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp może zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy GIOTRIF zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z układami transportującymi leki

Wpływ inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) na afatynib

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem P-gp i BCRP. Po podaniu silnego inhibitora P-gp i BCRP rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) na 1 godzinę przed pojedynczą dawką 20 mg produktu leczniczego GIOTRIF, ekspozycja na afatynib wzrosła o 48% (pole pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$)) oraz 39% (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})). Z drugiej strony, kiedy rytonawir podano jednocześnie lub 6 godzin po podaniu 40 mg produktu leczniczego GIOTRIF, biodostępność względna afatynibu wynosiła odpowiednio 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) oraz 111% ($AUC_{0-\infty}$) i 105% (C_{max}). Z tego względu silne inhibitory P-gp (w tym m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.2).

Wpływ induktorów P-gp na afatynib

Wcześniejsze podawanie silnego induktora P-gp ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszyło stężenie afatynibu w osoczu o 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 40 mg. Silne induktory P-gp (w tym m.in. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.4).

Wpływ afatynibu na substraty P-gp

Na podstawie wyników badań *in vitro* dowiedziono, że afatynib jest umiarkowanym inhibitorem P-gp. Jednakże w oparciu o dane kliniczne uważa się, że jest mało prawdopodobne, że leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powoduje zmiany w stężeniu innych substratów P-gp w osoczu.

Interakcje z BCRP Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem oraz inhibitorem transportera BCRP. Afatynib może zwiększać biodostępność substratów BCRP podawanych doustnie (w tym rozuwastatyny i sulfasalazyny).

Wpływ żywności na afatynib

Jednoczesne spożycie posiłku z dużą zawartością tłuszczu i produktu leczniczego GIOTRIF powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na afatynib o około 50% dla C_{max} oraz 39% dla $AUC_{0-\infty}$. Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względów bezpieczeństwa kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze, których działanie ukierunkowane jest na EGFR, są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania na zwierzętach, które otrzymywały afatynib nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały objawów teratogenności, także w dawkach śmiertelnych dla matki. Niepożądane zmiany ograniczały się jedynie do dawek toksycznych. Jednakże ekspozycja układowa uzyskana u zwierząt znajdowała się w przedziale zbliżonym lub poniżej poziomów zaobserwowanych u pacjentów (patrz punkt 5.3).

Czas całkowitej eliminacji afatynibu nie jest znany. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Ryzyko dla ludzi jest nieznane. Jeśli produkt leczniczy GIOTRIF jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas lub po terapii, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły wydzielanie afatynibu z mlekiem (patrz punkt 5.3). W związku z tym prawdopodobne jest, że afatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Należy odradzać karmienie piersią matkom otrzymującym produkt leczniczy GIOTRIF.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi dotyczących wpływu afatynibu na płodność. Dostępne niekliniczne dane toksykologiczne wykazały wpływ większych dawek produktu leczniczego na układ rozrodczy, dlatego nie można wykluczyć negatywnego wpływu produktu leczniczego GIOTRIF na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy GIOTRIF ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas terapii produktem leczniczym GIOTRIF u niektórych pacjentów zgłaszano działania niepożądane dotyczące oczu (zapalenie spojówek, suchość oka, zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8), co mogło wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w Tabeli 2. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane (patrz punkt 4.4) oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica (patrz również Tabela 3). Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zgłaszano u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Obniżenie dawki (patrz punkt 4.2) prowadziło do zmniejszenia częstości występowania częstych działań niepożądanych.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę, u 57% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano terapię ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio 1,3% oraz 0%.

Odnotowano występowanie pęcherzowych i złuszczeniowych chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona, chociaż w tych sytuacjach stwierdzono inne możliwe przyczyny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich badaniach u pacjentów z NDRP, w których podawano dobową dawkę produktu leczniczego GIOTRIF w monoterapii wynoszącą 40 mg (n=497) lub 50 mg (n=1638).

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania

Układ	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica ¹	Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia odczuwania smaku	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ²	Niestrawność Zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³ Wysypka trądzikopodobna ⁴ Świąd ⁵ Sucha skóra ⁶	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej³ Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną⁵ Obejmuje świąd, świąd uogólniony⁶ Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

Opis wybranych działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3, wg NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 3

Stopień wg NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg raz na dobę) N=229			Pemetreksed/ Cisplatyna N=111		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Krwawienie z nosa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Zapalenie jamy ustnej ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zapalenie warg	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Sucha skóra ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Świąd ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,5	0	0	9,0	0	0

¹Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia

²Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej

³Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką

⁴Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁶Obejmuje świąd, świąd uogólniony

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia (>2,5 do 5,0-krotnie przewyższające górną granicę normy [GGN]) wystąpiło u < 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF. Zwiększenie aktywności AlAT 3. stopnia (>5,0 do 20,0-krotnie przewyższające GGN) wystąpiło u < 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) spowodowało nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. działania niepożądane wyleczono.

Leczenie

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy GIOTRIF. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego GIOTRIF oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13.

Mechanizm działania.

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

Efekty farmakodynamiczne

Nieprawidłowe przesyłanie sygnałów z receptorów z rodziny ErbB wywołany przez mutacje i (lub) amplifikację receptora i (lub) nadekspresję ligandu przyczynia się do występowania złośliwego fenotypu. Mutacja EGFR określa odrębny podtyp molekularny raka płuca.

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR ((Del 19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w egzonie 18 (G719X) i egzonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych.

Afatynib zachowuje znaczną aktywność przeciwnowotworową w liniach komórek NDRP *in vitro* i (lub) modelach guza *in vivo* (ksenoprzeszczepy lub modele transgeniczne), w których dominującymi mutacjami są mutacje izoform EGFR znanych ze swej oporności na odwracalne inhibitory EGFR erlotynib i gefitynib, np. T790M lub T854A. Wykazano również aktywność kliniczną leku wobec guzów z mutacją T790M w egzonie 20. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie LUX–Lung 3

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego GIOTRIF w terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP (stadium IIIIB lub IV) z mutacją EGFR oceniono w ogólnoświatowym, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym. U pacjentów wykonano oznaczenia 29 różnych mutacji EGFR, wykorzystując do tego celu metodę opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacjentów w sposób losowy (2:1) przydzielono do grupy przyjmującej produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy, której podano maksymalnie 6 cykli pemetreksedu/cisplatyny.

Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 61 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%), 26% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 72% osoby rasy azjatyckiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany w sposób niezależny.

W czasie analizy pierwotnej 45 (20%) pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF i 3 (3%) pacjentów leczonych chemioterapią nadal żyło bez progresji choroby. Wartości te stanowią punkt odcięcia krzywych przedstawionych na Ryc.1 oraz danych w Tabeli 4.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux–Lung 3 (całkowita populacja)

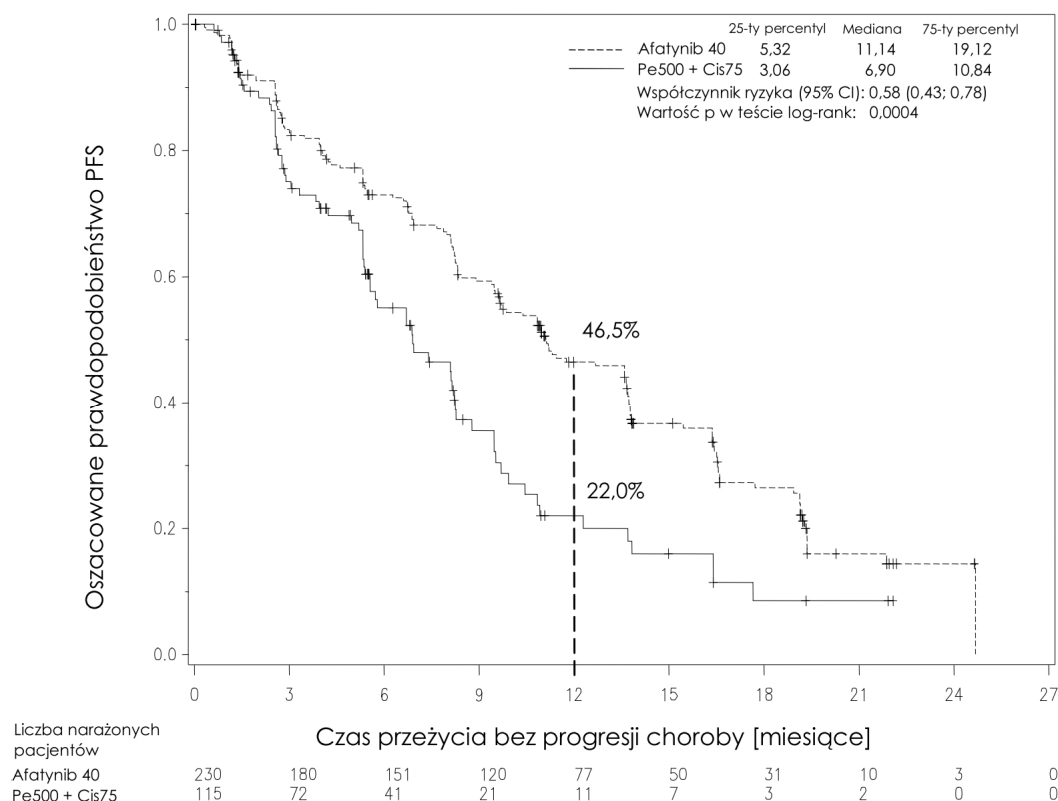


Tabela 4. Wyniki skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z pemetrekselem/cisplatyną (badanie LUX–Lung 3) w analizie pierwotnej (ocena niezależna)

	GIOTRIF (n=230)	Pemetrekсед/ Cisplatyna (n=115)	Współczynnik ryzyka HR/ Iloraz szans OR (95% CI)	Wartość p
PFS, całkowita populacja badania				
Miesiące (mediana)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43–0,78)	0,0004
Odsetek PFS po roku	46,5%	22,0%	-	-
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77–7,83)	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia (OS)	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55
Miesiące (mediana)²				

¹ CR=odpowiedź całkowita; PR=odpowiedź częściowa

² Analiza OS zaktualizowana w styczniu 2013 r.

W zdefiniowanej w protokole podgrupie chorych z najczęstszymi mutacjami (Del 19, L858R) mediana PFS w grupie produktu leczniczego GIOTRIF (N=204) i chemioterapii (N=104) wynosiła odpowiednio 13,6 miesiąca i 6,9 miesiąca (HR 0,47; 95% CI: 0,34-0,65; p < 0,0001), a mediana OS – odpowiednio 30,3 miesiąca i 26,2 miesiąca (HR 0,82; 95% CI: 0,59-1,14; p = 0,2244).

Korzystnemu PFS towarzyszyła poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do ich nasilenia (patrz Tabela 5). Średnie wyniki w czasie dla ogólnej jakości życia, ogólnego stanu zdrowia i stanu fizycznego, pełnionych ról społecznych oraz funkcji poznawczych były znacznie lepsze w przypadku produktu leczniczego GIOTRIF.

Tabela 5: Poprawa w zakresie objawów u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF lub chemioterapię w badaniu LUX-Lung 3 (kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą^a	67% wobec 60%; p = 0,2444	64% wobec 50%; p = 0,0103	59% wobec 48%; p = 0,0513
Wydłużenie czasu do nasilenia (miesiące)^a	NR ^b wobec 8,0 HR 0,60; p = 0,0072	10,3 wobec 2,9 HR 0,68; p = 0,0145	4,2 wobec 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a Wartości przedstawione dla produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią

^b NR = nie osiągnięto

Badanie LUX–Lung 2

Badanie LUX-Lung 2 było jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 129 pacjentów chorych na gruczolakoraka płuc w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR, uprzednio nieleczonych EGFR TKI. Pacjenci zostali zakwalifikowani do terapii pierwszego rzutu (n=61) lub drugiego rzutu (n= 68) (tj. po niepowodzeniu 1 schematu wcześniejszej chemioterapii). U 61 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie, potwierdzone ORR i DCR według oceny niezależnej wynosiły odpowiednio 65,5% i 86,9%. Mediana PFS według oceny niezależnej wynosiła 12,0 miesięcy. Skuteczność była równie wysoka w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię (n=68; ORR 57,4%; mediana PFS według oceny niezależnej wyniosła 8,0 miesięcy). Zaktualizowana mediana OS dla leczenia pierwszego i drugiego rzutu wynosiła odpowiednio 31,7 miesiąca i 23,6 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GIOTRIF we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego GIOTRIF, C_{max} afatynibu obserwowano po upływie około 2 do 5 godzin. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 20 mg do 50 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa na afatynib przyjmowany z posiłkiem bogatym w tłuszcze maleje o 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych w różnych typach nowotworów, zaobserwowano średnie zmniejszenie $AUC_{\tau,ss}$ o 26%, gdy posiłek był spożywany w ciągu 3 godzin przed lub 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF. Z tego względu posiłki należy spożywać min. 3 godziny przed i 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wskaźnik wiązania afatynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi około 95%. Afatynib wiąże się z białkami zarówno niekowalencyjnie (w sposób tradycyjny), jak i kowalencyjnie.

Metabolizm

Reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy nie odgrywają istotnej roli dla afatynibu *in vivo*. Większość krążących metabolitów afatynibu stanowiły addukty kowalencyjnie połączone z białkami.

Eliminacja

U ludzi afatynib jest wydalany głównie z kałem. Po doustnym podaniu roztworu zawierającego 15 mg afatynibu, 85,4% dawki wykryto w kale, a 4,3% w moczu. Związek macierzysty stanowił 88% wykrytej dawki. Okres półtrwania afatynibu wynosił około 37 godzin. Stężenie w stanie stacjonarnym afatynibu w osoczu osiągnięto w ciągu 8 dni od wielokrotnego podania afatynibu, co spowodowało 2,77-krotną kumulację w zakresie $AUC_{0-\infty}$ oraz 2,11-krotną kumulację w zakresie C_{max} .

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 5% pojedynczej dawki leku jest wydalane przez nerki. Nie zbadano bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne uzyskane w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej i punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Afatynib jest wydalany głównie z żółcią/kałem. Pacjenci z łagodnymi (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby wykazywali ekspozycję zbliżoną do obserwowanej u zdrowych ochotników po otrzymaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 50 mg. Jest to zgodne z farmakokinetycznymi danymi populacyjnymi uzyskanymi w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Działanie farmakokinetyczne afatynibu nie zostało przebadane u pacjentów z ciężkimi (C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną z udziałem 927 pacjentów z nowotworami (764 z NDRP) leczonych produktem leczniczym GIOTRIF w monoterapii. Nie było konieczności dostosowania dawki początkowej dla żadnej z poniższych zmiennych.

Wiek

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (zakres: 28–87 lat) na farmakokinetykę afatynibu.

Masa ciała

Ekspozycja na lek zawarty w osoczu ($AUC_{\tau,ss}$) zwiększyła się o 26% u pacjenta o masie ciała 42 kg (2,5 percentyl) i zmalała o 22% u pacjenta o masie ciała 95 kg (97,5 percentyl), w porównaniu do pacjenta o masie ciała 62 kg (mediana masy ciała pacjentów w całej populacji).

Płeć

Stężenie w osoczu u kobiet było o 15% większe ($AUC_{\tau,ss}$ skorygowane o masę ciała) niż u mężczyzn.

Rasa

Rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę afatynibu, na co wskazują wyniki analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, z uwzględnieniem pacjentów rasy azjatyckiej, białej i czarnej. Dane dotyczące rasy czarnej były ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na afatynib zwiększyła się umiarkowanie wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CrCL obliczonego na podstawie wzoru Cockcrofta Gaulta), tj. dla pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub 30 ml/min ekspozycja ($AUC_{\tau,ss}$) na afatynib wzrosła odpowiednio o 13% i 42%, a zmniejszyła się o 6% i 20% u pacjentów z CrCL 90 ml/min lub 120 ml/min, w porównaniu do pacjentów z CrCL 79 ml/min (mediana CrCL w ogólnej populacji pacjentów poddanych analizie).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, rozpoznawanymi na podstawie nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, nie wykazano żadnej korelacji zaburzeń czynności wątroby z istotną zmianą ekspozycji na afatynib. Dostępne dane dotyczące umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby były ograniczone.

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne, które miały znaczący wpływ na ekspozycję na afatynib to: wskaźnik sprawności w skali ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, aktywność fosfatazy zasadowej oraz białko całkowite. Wpływ poszczególnych z tych zmiennych został uznany za nieistotny klinicznie. Palenie, picie alkoholu (ograniczone dane) lub obecność przerzutów w wątrobie nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę afatynibu.

Pozostałe informacje o interakcjach z innymi lekami

Interakcje z układami transportującymi wchłaniane leki

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem nośników OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz OCT3 są mało prawdopodobne.

Interakcje z cytochromem P450 (CYP)

Dowodzono, że u ludzi reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy mają niewielki wpływ na metabolizm afatynibu. Około 2% dawki afatynibu było metabolizowane przez FMO3, a poziom N-demetylacji zależnej od CYP3A4 był zbyt niski, aby oznaczyć go ilościowo. Afatynib nie jest ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP, dlatego jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy wchodzi w interakcje z innymi lekami które modulują lub są metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ hamowania aktywności UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) na afatynib
Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem aktywności UGT1A1 są mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podanie pojedynczych dawek myszom i szczurom wykazało niski potencjał toksyczności ostrej afatynibu. W badaniach po doustnym podaniu wielokrotnym przez 26 tygodni u szczurów i przez 52 tygodnie u świnek morskich, główne działania niepożądane zaobserwowano na skórze (zmiany skórne, zanik nabłonka i zapalenie mieszków włosowych u szczurów), w przewodzie pokarmowym (biegunka, nadżerki w żołądku, atrofia nabłonkowa u szczurów i świnek morskich) i nerkach (martwica brodawek u szczurów). W zależności od wyników, wymienione zmiany wystąpiły po ekspozycji poniżej, w zakresie lub powyżej poziomów istotnych klinicznie. Dodatkowo, u obu gatunków zaobserwowano atrofię nabłonka w różnych narządach.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzone dla afatynibu wykazały brak działania teratogennego. Poziom odpowiadającej temu ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) był nieco wyższy (2,2-krotnie u szczurów) lub niższy (0,3-krotnie u królików), w porównaniu z poziomami u pacjentów.

Znakowany izotopowo afatynib podawany doustnie szczurom w 11. dniu laktacji był wydzielany z mlekiem samic.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach płci męskiej i żeńskiej po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na płodność. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci męskiej i żeńskiej mieściła się w przedziale lub wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (odpowiednio 1,3-krotnie i 0,51-krotnie).

Badania na szczurach po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na rozwój prenatalny i poporodowy. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci żeńskiej wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (0,23 razy).

Fototoksyczność

W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście 3T3 stwierdzono, że afatynib może mieć działanie fototoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego GIOTRIF.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
- Krospowidon typu A
- Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)
- Indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z folii PVC/PVDC podzielny na dawki pojedyncze. Każdy blister jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie i zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych. Wielkości opakowań: 7 x 1, 14 x 1 lub 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 294 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Ciemnoniebieska, owalna, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczonym kodem „T50” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta (patrz Tabela 1 poniżej).

Zwiększenie dawki

Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawkę wynosi 50 mg.

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Tabela 1: Informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane wg CTCAE ^a	Zalecane dawkowanie	
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu ^b	Brak modyfikacji dawki
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się ^c lub nietolerowane) lub stopnia \geq 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 ^b	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg ^d

^aWspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^bW razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.

^cBiegunka trwająca >48 godzin i (lub) wysypka trwająca > 7 dni

^dJeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. *interstitial lung disease* - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego GIOTRIF, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp)

Jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odpowiedniego badania klinicznego, w którym badano by bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ekspozycja na afatynib nie zmienia się znacząco u pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi (stopień C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie stosuje się produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy GIOTRIF jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji EGFR

Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwalidowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF zgłaszano przypadki biegunki, w tym ciężkiej biegunki (patrz rozdział 4.8). Biegunka może powodować odwodnienie, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności nerek, które w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu. Biegunka występowała zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Biegunka 3. stopnia występowała zazwyczaj w pierwszych 6 tygodniach leczenia.

Aktywne leczenie biegunki, w tym odpowiednie nawodnienie połączone z przyjmowaniem leków przeciwbiegunkowych, szczególnie w pierwszych 6 tygodniach leczenia odgrywa istotną rolę i powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Należy zastosować leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), a w razie konieczności w największej dopuszczalnej dawce. Leki przeciwbiegunkowe powinny być łatwo dostępne dla pacjentów, aby można je było zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i kontynuować leczenie przez okres co najmniej 12 godzin od uzyskania prawidłowej perystaltyki i ustąpienia biegunki. Pacjenci, u których wystąpiła ciężka biegunka mogą wymagać przerwy w leczeniu i zmniejszenia dawki lub całkowitego przerwania leczenia produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.2). Pacjenci odwodnieni mogą wymagać dożylnego podania elektrolitów i płynów.

Skórne działania niepożądane

Odnotowano przypadki wysypki/trądziku u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.8). Wysypka ma zazwyczaj postać łagodnej lub umiarkowanej wysypki rumieniowatej i trądzikopodobnej, która może występować lub nasilać się w miejscach narażonych na działanie słońca. Pacjentom, którzy narażeni są na działanie słońca zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym. Wczesne leczenie reakcji skórnych (preparatami nawilżającymi, antybiotykami) może ułatwić długotrwałe stosowanie produktu leczniczego GIOTRIF. U pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi może także być konieczne tymczasowe przerwanie

terapii, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), dodatkowe leczenie oraz skierowanie do lekarza specjalisty w zakresie leczenia objawów dermatologicznych.

Odnotowano przypadki pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkie przypadki sugerujące zespół Stevensa-Johnsona. Należy przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne zmiany pęcherzowe lub złuszcające (patrz punkt 4.8).

Płeć żeńska, mniejsza masa ciała oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek

Większą ekspozycję na afatynib zaobserwowano u kobiet, pacjentów z mniejszą masą ciała oraz z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Może to powodować większe ryzyko działań niepożądanych, a w szczególności biegunki, wysypki/trądziku i zapalenia jamy ustnej. U pacjentów z w/w czynnikami ryzyka zaleca się ściślejszą obserwację.

Choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD)

Istnieją doniesienia o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc lub działań niepożądanych o zbliżonym obrazie chorobowym (np. nacieki w płucach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), w tym przypadkach śmiertelnych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w leczeniu NDRP. Występowanie działań niepożądanych o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc odnotowano u 0,7% z ponad 3800 leczonych pacjentów. Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc stopnia ≥ 3 wg CTCAE, odnotowano u 0,5% pacjentów. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie.

Aby wykluczyć chorobę śródmiąższową płuc, należy przeprowadzić skrupulatną ocenę wszystkich pacjentów z objawami płucnymi (duszność, kaszel, gorączka) charakteryzującymi się ostrym początkiem i (lub) niewyjaśnionym nasileniem. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym GIOTRIF do czasu zakończenia oceny tych objawów. Jeżeli rozpoznana zostanie choroba śródmiąższowa płuc, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Przypadki niewydolności wątroby, niekiedy zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym GIOTRIF odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Do czynników ryzyka u tych pacjentów należały istniejąca uprzednio choroba wątroby i (lub) choroby współistniejące związane z progresją podstawowej choroby nowotworowej. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w stopniu 3. obserwowano u 2,4% pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami badań wątroby, przyjmujących dawkę 40 mg na dobę, dodatkowo w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wynikami, aktywność aminotransferaz była około 3,5 razy wyższa (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia może być konieczne u osób z pogarszającą się czynnością wątroby (patrz punkt 4.2) Należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów, u których wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zapalenie rogówki

W przypadku wystąpienia takich objawów jak: ostre lub pogarszające się zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy tymczasowo przerwać lub zakończyć leczenie produktem leczniczym GIOTRIF. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie. Stosowanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i owrzodzenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem HER2. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych nie wskazują na niekorzystne działanie produktu leczniczego GIOTRIF na kurczliwość mięśnia sercowego. Jednakże nie prowadzono badań z produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) ani z poważnymi chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów, u których występują sercowe czynniki ryzyka oraz tych, u których występują choroby, które mogą wpłynąć na LVEF, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę poziomu LVEF przed i po wdrożeniu leczenia produktem leczniczym GIOTRIF. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy sercowe, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę LVEF.

U pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy normy, należy rozważyć konsultację kardiologiczną oraz tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

Interakcje z glikoproteiną-P (P-gp)

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp może zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy GIOTRIF zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z układami transportującymi leki

Wpływ inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) na afatynib

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem P-gp i BCRP. Po podaniu silnego inhibitora P-gp i BCRP rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) na 1 godzinę przed pojedynczą dawką 20 mg produktu leczniczego GIOTRIF, ekspozycja na afatynib wzrosła o 48% (pole pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$)) oraz 39% (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})). Z drugiej strony, kiedy rytonawir podano jednocześnie lub 6 godzin po podaniu 40 mg produktu leczniczego GIOTRIF, biodostępność względna afatynibu wynosiła odpowiednio 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) oraz 111% ($AUC_{0-\infty}$) i 105% (C_{max}). Z tego względu silne inhibitory P-gp (w tym m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.2).

Wpływ induktorów P-gp na afatynib

Wcześniejsze podawanie silnego induktora P-gp ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszyło stężenie afatynibu w osoczu o 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 40 mg. Silne induktory P-gp (w tym m.in. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.4).

Wpływ afatynibu na substraty P-gp

Na podstawie wyników badań *in vitro* dowiedziono, że afatynib jest umiarkowanym inhibitorem P-gp. Jednakże w oparciu o dane kliniczne uważa się, że jest mało prawdopodobne, że leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powoduje zmiany w stężeniu innych substratów P-gp w osoczu.

Interakcje z BCRP

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem oraz inhibitorem transportera BCRP. Afatynib może zwiększać biodostępność substratów BCRP podawanych doustnie (w tym rozuwastatyny i sulfasalazyny).

Wpływ żywności na afatynib

Jednoczesne spożycie posiłku z dużą zawartością tłuszczu i produktu leczniczego GIOTRIF powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na afatynib o około 50% dla C_{max} oraz 39% dla $AUC_{0-\infty}$. Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względów bezpieczeństwa kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze, których działanie ukierunkowane jest na EGFR, są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania na zwierzętach, które otrzymywały afatynib nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały objawów teratogenności, także w dawkach śmiertelnych dla matki. Niepożądane zmiany ograniczały się jedynie do dawek toksycznych. Jednakże ekspozycja układowa uzyskana u zwierząt znajdowała się w przedziale zbliżonym lub poniżej poziomów zaobserwowanych u pacjentów (patrz punkt 5.3).

Czas całkowitej eliminacji nie jest znany. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Ryzyko dla ludzi jest nieznane. Jeśli produkt leczniczy GIOTRIF jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas lub po terapii, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły wydzielanie afatynibu z mlekiem (patrz punkt 5.3). W związku z tym prawdopodobne jest, że afatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Należy odradzać karmienie piersią matkom otrzymującym produkt leczniczy GIOTRIF.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi dotyczących wpływu afatynibu na płodność. Dostępne niekliniczne dane toksykologiczne wykazały wpływ większych dawek produktu leczniczego na układ rozrodczy, dlatego nie można wykluczyć negatywnego wpływu produktu leczniczego GIOTRIF na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy GIOTRIF ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas terapii produktem leczniczym GIOTRIF u niektórych pacjentów zgłaszano działania niepożądane dotyczące oczu (zapalenie spojówek, suchość oka, zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8), co mogło wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w Tabeli 2. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane (patrz punkt 4.4) oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica (patrz również Tabela 3). Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zgłaszano u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Obniżenie dawki (patrz punkt 4.2) prowadziło do zmniejszenia częstości występowania częstych działań niepożądanych.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę,

u 57% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano terapię ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio 1,3% oraz 0%.

Odnotowano występowanie pęcherzowych i złuszczeniowych chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona, chociaż w tych sytuacjach stwierdzano inne możliwe przyczyny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich badaniach u pacjentów z NDRP, w których podawano dobową dawkę produktu leczniczego GIOTRIF w monoterapii wynoszącą 40 mg (n=497) lub 50 mg (n=1638).

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania

Układ	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica ¹	Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia odczuwania smaku	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ²	Niestrawność Zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³ Wysypka trądzikopodobna ⁴ Świąd ⁵ Sucha skóra ⁶	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej³ Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną⁵ Obejmuje świąd, świąd uogólniony⁶ Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

Opis wybranych działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3, wg NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 3

Stopień wg NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg raz na dobę) N=229			Pemetreksed/ Cisplatyna N=111		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Krwawienie z nosa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Zapalenie jamy ustnej ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zapalenie warg	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Sucha skóra ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Świąd ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,5	0	0	9,0	0	0

¹Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia

²Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej

³Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką

⁴Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁶Obejmuje świąd, świąd uogólniony

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia (>2,5 do 5,0-krotnie przewyższające górną granicę normy [GGN]) wystąpiło u < 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF. Zwiększenie aktywności AlAT 3. stopnia (>5,0 do 20,0-krotnie przewyższające GGN) wystąpiło u < 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) spowodowało nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. działania niepożądane wyleczono.

Leczenie

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy GIOTRIF. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego GIOTRIF oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13.

Mechanizm działania.

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

Efekty farmakodynamiczne

Nieprawidłowe przesyłanie sygnałów z receptorów z rodziny ErbB wywołany przez mutacje i (lub) amplifikację receptora i (lub) nadekspresję ligandu przyczynia się do występowania złośliwego fenotypu. Mutacja EGFR określa odrębny podtyp molekularny raka płuca.

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR ((Del 19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w egzonie 18 (G719X) i egzonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych.

Afatynib zachowuje znaczną aktywność przeciwnowotworową w liniach komórek NDRP *in vitro* i (lub) modelach guza *in vivo* (ksenoprzeszczepy lub modele transgeniczne), w których dominującymi mutacjami są mutacje izoform EGFR znanych ze swej oporności na odwracalne inhibitory EGFR erlotynib i gefitynib, np. T790M lub T854A. Wykazano również aktywność kliniczną leku wobec guzów z mutacją T790M w egzonie 20. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie LUX–Lung 3

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego GIOTRIF, w terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP (stadium IIIB lub IV) z mutacją EGFR oceniono w ogólnoświatowym, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym. U pacjentów wykonano oznaczenia 29 różnych mutacji EGFR, wykorzystując do tego celu metodę opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacjentów w sposób losowy (2:1) przydzielono do grupy przyjmującej produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy, której podano maksymalnie 6 cykli pemetreksedu/cisplatyny.

Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 61 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%), 26% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 72% osoby rasy azjatyckiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany w sposób niezależny.

W czasie analizy pierwotnej 45 (20%) pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF i 3 (3%) pacjentów leczonych chemioterapią nadal żyło bez progresji choroby. Wartości te stanowią punkt odcięcia krzywych przedstawionych na Ryc. 1 oraz danych w Tabeli 4.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux–Lung 3 (całkowita populacja)

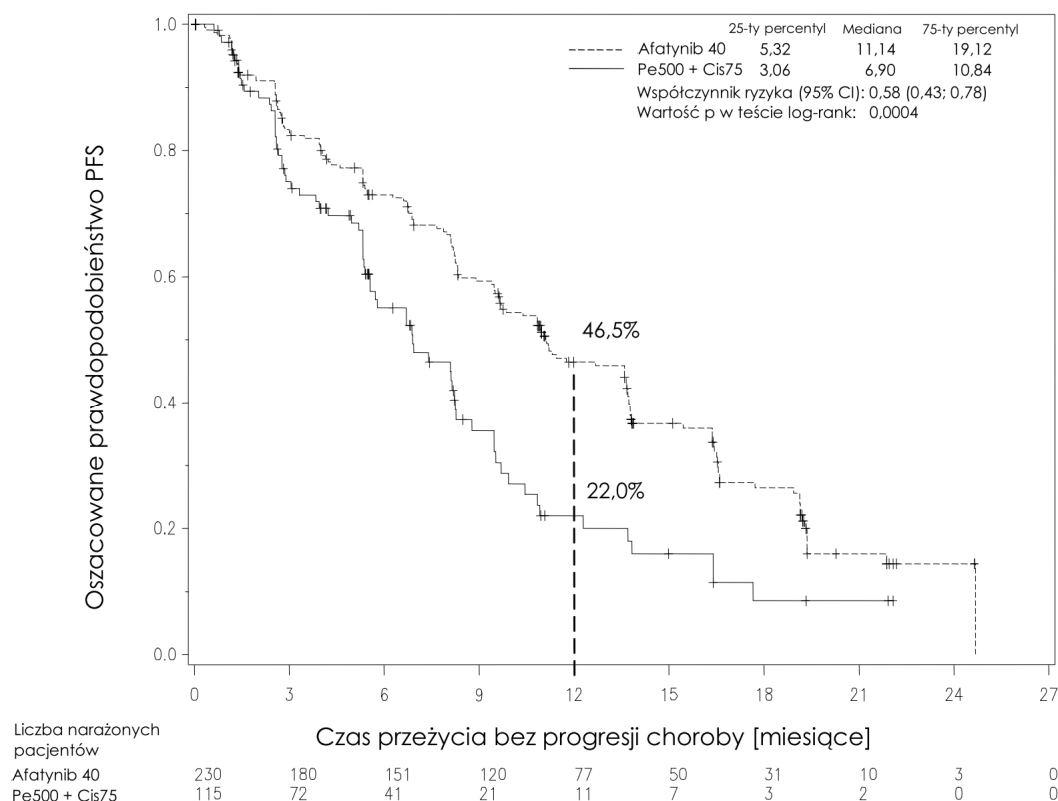


Tabela 4. Wyniki skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z pemetrekselem/cisplatyną (badanie LUX–Lung 3) w analizie pierwotnej (ocena niezależna)

	GIOTRIF (n=230)	Pemetrekсед/ Cisplatyna (n=115)	Współczynnik ryzyka HR/ Iloraz szans OR (95% CI)	Wartość p
PFS, całkowita populacja badania				
Miesiące (mediana)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43–0,78)	0,0004
Odsetek PFS po roku	46,5%	22,0%	-	-
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)¹	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77–7,83)	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia (OS)	28,1	28,2	HR 0,91 (0,66-1,25)	0,55
Miesiące (mediana)²				

¹ CR=odpowiedź całkowita; PR=odpowiedź częściowa

² Analiza OS zaktualizowana w styczniu 2013 r.

W zdefiniowanej w protokole podgrupie chorych z najczęstszymi mutacjami (Del 19, L858R) mediana PFS w grupie produktu leczniczego GIOTRIF (N=204) i chemioterapii (N=104) wynosiła odpowiednio 13,6 miesiąca i 6,9 miesiąca (HR 0,47; 95% CI: 0,34-0,65; p < 0,0001), a mediana OS – odpowiednio 30,3 miesiąca i 26,2 miesiąca (HR 0,82; 95% CI: 0,59-1,14; p = 0,2244).

Korzystnemu PFS towarzyszyła poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do ich nasilenia (patrz Tabela 5). Średnie wyniki w czasie dla ogólnej jakości życia, ogólnego stanu zdrowia i stanu fizycznego, pełnionych ról społecznych oraz funkcji poznawczych były znacznie lepsze w przypadku produktu leczniczego GIOTRIF.

Tabela 5: Poprawa w zakresie objawów u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF lub chemioterapię w badaniu LUX-Lung 3 (kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą^a	67% wobec 60%; p = 0,2444	64% wobec 50%; p = 0,0103	59% wobec 48%; p = 0,0513
Wydłużenie czasu do nasilenia (miesiące)^a	NR ^b wobec 8,0 HR 0,60; p = 0,0072	10,3 wobec 2,9 HR 0,68; p = 0,0145	4,2 wobec 3,1 HR 0,83; p=0,1913

^a Wartości przedstawione dla produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią

^b NR = nie osiągnięto

Badanie LUX–Lung 2

Badanie LUX-Lung 2 było jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 129 pacjentów chorych na gruczolakoraka płuc w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR, uprzednio nieleczonych EGFR TKI. Pacjenci zostali zakwalifikowani do terapii pierwszego rzutu (n=61) lub drugiego rzutu (n= 68) (tj. po niepowodzeniu 1 schematu wcześniejszej chemioterapii). U 61 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie, potwierdzone ORR i DCR według oceny niezależnej wynosiły odpowiednio 65,5% i 86,9%. Mediana PFS według oceny niezależnej wynosiła 12,0 miesięcy. Skuteczność była równie wysoka w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię (n=68; ORR 57,4%; mediana PFS według oceny niezależnej wyniosła 8,0 miesięcy). Zaktualizowana mediana OS dla leczenia pierwszego i drugiego rzutu wynosiła odpowiednio 31,7 miesiąca i 23,6 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GIOTRIF we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego GIOTRIF, C_{max} afatynibu obserwowano po upływie około 2 do 5 godzin. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 20 mg do 50 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa na afatynib przyjmowany z posiłkiem bogatym w tłuszcze maleje o 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych w różnych typach nowotworów, zaobserwowano średnie zmniejszenie $AUC_{\tau,ss}$ o 26%, gdy posiłek był spożywany w ciągu 3 godzin przed lub 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF. Z tego względu posiłki należy spożywać min. 3 godziny przed i 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wskaźnik wiązania afatynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi około 95%. Afatynib wiąże się z białkami zarówno niekowalencyjnie (w sposób tradycyjny), jak i kowalencyjnie.

Metabolizm

Reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy nie odgrywają istotnej roli dla afatynibu *in vivo*. Większość krążących metabolitów afatynibu stanowiły addukty kowalencyjnie połączone z białkami.

Eliminacja

U ludzi afatynib jest wydalany głównie z kałem. Po doustnym podaniu roztworu zawierającego 15 mg afatynibu, 85,4% dawki wykryto w kale, a 4,3% w moczu. Związek macierzysty stanowił 88% wykrytej dawki. Okres półtrwania afatynibu wynosił około 37 godzin. Stężenie w stanie stacjonarnym afatynibu w osoczu osiągnięto w ciągu 8 dni od wielokrotnego podania afatynibu, co spowodowało 2,77-krotną kumulację w zakresie $AUC_{0-\infty}$ oraz 2,11-krotną kumulację w zakresie C_{max} .

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 5% pojedynczej dawki leku jest wydalane przez nerki. Nie zbadano bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności produktu leczniczego GIOTRIF w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne uzyskane w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej i punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Afatynib jest wydalany głównie z żółcią/kałem. Pacjenci z łagodnymi (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby wykazywali ekspozycję zbliżoną do obserwowanej u zdrowych ochotników po otrzymaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 50 mg. Jest to zgodne z farmakokinetycznymi danymi populacyjnymi uzyskanymi w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Działanie farmakokinetyczne afatynibu nie zostało przebadane u pacjentów z ciężkimi (C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną z udziałem 927 pacjentów z nowotworami (764 z NDRP) leczonych produktem leczniczym GIOTRIF w monoterapii. Nie było konieczności dostosowania dawki początkowej dla żadnej z poniższych zmiennych.

Wiek

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (zakres: 28–87 lat) na farmakokinetykę afatynibu.

Masa ciała

Ekspozycja na lek zawarty w osoczu ($AUC_{\tau,ss}$) zwiększyła się o 26% u pacjenta o masie ciała 42 kg (2,5 percentyl) i zmalała o 22% u pacjenta o masie ciała 95 kg (97,5 percentyl), w porównaniu do pacjenta o masie ciała 62 kg (mediana masy ciała pacjentów w całej populacji).

Płeć

Stężenie w osoczu u kobiet było o 15% większe ($AUC_{\tau,ss}$ skorygowane o masę ciała) niż u mężczyzn.

Rasa

Rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę afatynibu, na co wskazują wyniki analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, z uwzględnieniem pacjentów rasy azjatyckiej, białej i czarnej. Dane dotyczące rasy czarnej były ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na afatynib zwiększyła się umiarkowanie wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CrCL obliczonego na podstawie wzoru Cockcrofta Gaulta), tj. dla pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub 30 ml/min ekspozycja ($AUC_{\tau,ss}$) na afatynib wzrosła odpowiednio o 13% i 42%, a zmniejszyła się o 6% i 20% u pacjentów z CrCL 90 ml/min lub 120 ml/min, w porównaniu do pacjentów z CrCL 79 ml/min (mediana CrCL w ogólnej populacji pacjentów poddanych analizie).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, rozpoznawanymi na podstawie nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, nie wykazano żadnej korelacji zaburzeń czynności wątroby z istotną zmianą ekspozycji na afatynib. Dostępne dane dotyczące umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby były ograniczone.

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne, które miały znaczący wpływ na ekspozycję na afatynib to: wskaźnik sprawności w skali ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, aktywność fosfatazy zasadowej oraz białko całkowite. Wpływ poszczególnych z tych zmiennych został uznany za nieistotny klinicznie. Palenie, picie alkoholu (ograniczone dane) lub obecność przerzutów w wątrobie nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę afatynibu.

Pozostałe informacje o interakcjach z innymi lekami

Interakcje z układami transportującymi wchłaniane leki

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem nośników OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz OCT3 są mało prawdopodobne.

Interakcje z cytochromem P450 (CYP)

Dowiedziano, że u ludzi reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy mają niewielki wpływ na metabolizm afatynibu. Około 2% dawki afatynibu było metabolizowane przez FMO3, a poziom N-demetylacji zależnej od CYP3A4 był zbyt niski, aby oznaczyć go ilościowo. Afatynib nie jest ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP, dlatego jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy wchodzi w interakcje z innymi lekami które modulują lub są metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ hamowania aktywności UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) na afatynib
Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem aktywności UGT1A1 są mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podanie pojedynczych dawek myszom i szczurom wykazało niski potencjał toksyczności ostrej afatynibu. W badaniach po doustnym podaniu wielokrotnym przez 26 tygodni u szczurów i przez 52 tygodnie u świnek morskich, główne działania niepożądane zaobserwowano na skórze (zmiany skórne, zanik nabłonka i zapalenie mieszków włosowych u szczurów), w przewodzie pokarmowym (biegunka, nadżerki w żołądku, atrofia nabłonkowa u szczurów i świnek morskich) i nerkach (martwica brodawek u szczurów). W zależności od wyników, wymienione zmiany wystąpiły po ekspozycji poniżej, w zakresie lub powyżej poziomów istotnych klinicznie. Dodatkowo, u obu gatunków zaobserwowano atrofię nabłonka w różnych narządach.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzone dla afatynibu wykazały brak działania teratogenne. Poziom odpowiadającej temu ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) był nieco wyższy (2,2-krotnie u szczurów) lub niższy (0,3-krotnie u królików), w porównaniu z poziomami u pacjentów.

Znakowany izotopowo afatynib podawany doustnie szczurom w 11. dniu laktacji był wydzielany z mlekiem samic.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach płci męskiej i żeńskiej po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na płodność. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci męskiej i żeńskiej mieściła się w przedziale lub wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (odpowiednio 1,3-krotnie i 0,51-krotnie).

Badania na szczurach po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na rozwój prenatalny i poporodowy. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci żeńskiej wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (0,23 razy).

Fototoksyczność

W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście 3T3 stwierdzono, że afatynib może mieć działanie fototoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego GIOTRIF.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
- Krospowidon typu A
- Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)
- Indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z folii PVC/PVDC podzielny na dawki pojedyncze. Każdy blister jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie i zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych. Wielkości opakowań: 7 x 1, 14 x 1 lub 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zastrzeżony do użycia w specjalistycznych dziedzinach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO NA BLISTER 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane
afatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletki powlekana
14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GIOTRIF 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE dla dawki 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY dla dawki 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 20 mg tabletki
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem. *

*drukowane tylko na jednej pustej kieszeni blistra, tj. niedrukowane na kieszeniach zawierających tabletki. To zapewnia czytelność tekstu aż do zużycia ostatniej tabletki z blistra.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO NA BLISTER 30 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane
afatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletki powlekana
14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GIOTRIF 30 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE dla dawki 30 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY dla dawki 30 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 30 mg tabletki
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem. *

*drukowane tylko na jednej pustej kieszeni blistra, tj. niedrukowane na kieszeniach zawierających tabletki. To zapewnia czytelność tekstu aż do zużycia ostatniej tabletki z blistra.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO NA BLISTER 40 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane
afatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletki powlekana
14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GIOTRIF 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE dla dawki 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY dla dawki 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 40 mg tabletki
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem. *

*drukowane tylko na jednej pustej kieszeni blistra, tj. niedrukowane na kieszeniach zawierających tabletki. To zapewnia czytelność tekstu aż do zużycia ostatniej tabletki z blistra.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO NA BLISTER 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane
afatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletki powlekana
14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GIOTRIF 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE dla dawki 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY dla dawki 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 50 mg tabletki
afatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać przed użyciem. *

*drukowane tylko na jednej pustej kieszeni blistra, tj. niedrukowane na kieszeniach zawierających tabletki. To zapewnia czytelność tekstu aż do zużycia ostatniej tabletki z blistra.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane afatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Pacjent też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GIOTRIF
3. Jak przyjmować lek GIOTRIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GIOTRIF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje

GIOTRIF jest lekiem, którego substancją czynną jest afatynib. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Białka te uczestniczą we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, podlegają też wpływom zmian (mutacji) w genach, które są odpowiedzialne za ich produkcję. Lek ten może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności tych białek.

Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów ze szczególnym podtypem raka płuca (niedrobnokomórkowym rakiem płuca), u których występuje zmiana (mutacja) w genie EGFR. Lek GIOTRIF może zostać przepisany jako pierwsza terapia przeciwnowotworowa lub jeśli wcześniejsza chemioterapia okazała się niewystarczająca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GIOTRIF

Kiedy nie stosować leku GIOTRIF

- jeśli pacjent ma uczulenie na afatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- pacjentem jest kobieta, gdy pacjent ma masę ciała poniżej 50 kg lub cierpi na choroby nerek. Lekarz może wówczas zalecić bardziej ścisłą obserwację, ponieważ działania niepożądane leku mogą być bardziej nasilone. Leczenie tym lekiem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach nerek.

- u pacjenta stwierdzono zapalenie płuc (chorobę śródmiąższową płuc) w wywiadzie.
- pacjent cierpi na chorobę wątroby. Lekarz może zalecić wykonanie prób wątrobowych. Leczenie tym produktem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach wątroby.
- pacjent ma problemy z oczami, takie jak ciężka postać suchości oczu, zapalenie przezroczystej przedniej warstwy oka (rogówki) lub owrzodzenia obejmujące przednią część oka lub używa soczewek kontaktowych.
- u pacjenta stwierdzono problemy z sercem w wywiadzie. Lekarz może wówczas zalecić ściślejszą obserwację.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku:

- wystąpi biegunka, ponieważ rozpoczęcie leczenia biegunki tuż po wystąpieniu jej pierwszych objawów jest bardzo istotne.
- wystąpi wysypka skórna, ponieważ wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki tuż po jej wystąpieniu jest bardzo istotne.
- jeśli wystąpią duszności lub ich nagłe nasilenie, także z kaszlem lub gorączką. Mogą to być objawy zapalenia płuc (śródmiąższowego zapalenia płuc), które mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- jeśli wystąpi ostre lub pogarszające się zaczerwienienie i ból oka, zwiększone łzawienie, nieostre widzenie i (lub) nadwrażliwość na światło. Pacjent może potrzebować natychmiastowego leczenia.

Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Lek GIOTRIF nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek GIOTRIF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne, jeśli przed zażyciem leku GIOTRIF pacjent przyjmował następujące leki, które mogą podwyższać stężenie leku GIOTRIF we krwi. Z tego powodu należy je przyjmować najlepiej z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania leku GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku leków przyjmowanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku leków przyjmowanych raz na dobę) od podania leku GIOTRIF:

- rytonawir, ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), itraconazol, erytromycyna, nelfinawir, sakwinawir – stosowane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń.
- werapamil, chinidyna, amiodaron – stosowane w leczeniu chorób serca.
- cyklosporyna A, takrolimus – leki wpływające na układ odpornościowy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku GIOTRIF:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital – stosowane w leczeniu padaczki.
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy.

W przypadku wątpliwości dotyczących stosowania tych leków należy zapytać lekarza.

Lek GIOTRIF może podwyższać stężenie innych leków we krwi, w tym m.in.:

- sulfasalazyny, stosowanej w leczeniu stanów zapalnych i zakażeń;
- rozuwastatyny, leku obniżającego stężenie cholesterolu we krwi.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem w/w leków razem z lekiem GIOTRIF.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży, karmi piersią, uważa, że mogła zajść w ciążę lub planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Należy unikać zachodzenia w ciążę w trakcie terapii lekiem GIOTRIF. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Ma to na celu uniknięcie możliwego ryzyka zaszkodzenia nienarodzonemu dziecku.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem należy jak najszybciej poinformować lekarza, który podejmie decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia.

Jeśli kobieta planuje ciążę po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, powinna zasięgnąć porady lekarza, ponieważ lek ten może nie być całkowicie usunięty z organizmu.

Karmienie piersią

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią ze względu na brak możliwości wykluczenia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią związane z leczeniem objawy dotyczące narządu wzroku (np. ostre zapalenie spojówek, zaczerwienienie i (lub) podrażnienie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło) lub koncentracji i zdolności do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn do momentu ustąpienia objawów niepożądanych (patrz punkt: „Możliwe objawy niepożądane”).

Lek GIOTRIF zawiera laktozę

Lek ten zawiera cukier o nazwie laktoza jednowodna. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek GIOTRIF

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Lekarz może zlecić modyfikację dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie), w zależności od tolerowania leku przez pacjenta.

Kiedy przyjmować lek GIOTRIF

- Istotne jest, aby nie przyjmować leku wraz z jedzeniem
- Lek należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub
- Jeśli pacjent spożył już posiłek, należy odczekać co najmniej 3 godziny przed zażyciem leku.
- Lek należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. Pomaga to pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletki nie należy dzielić, żuć ani kruszyć.
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody niegazowanej.

Lek GIOTRIF należy przyjmować doustnie. W przypadku kłopotów z połknięciem tabletki należy ją rozpuścić w szklance niegazowanej wody. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą, bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez

maksymalnie 15 minut, do momentu aż tabletki rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Płyn należy wypić od razu. Następnie szklankę należy ponownie napełnić wodą, którą należy wypić w celu upewnienia się, że przyjęto całość dawki.

U pacjenta, który nie jest w stanie połykać i ma założony zgłębnik żołądkowy (sondę), lekarz może zalecić podawanie leku przez zgłębnik.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GIOTRIF

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych, a lekarz może przerwać leczenie i zastosować leczenie wspomagające.

Pominięcie przyjęcia leku GIOTRIF

- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało więcej niż 8 godzin należy przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną dawkę przyjąć o stałej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o stałej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz zamiast jednej) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku GIOTRIF

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wiedzy lekarza. Ważne jest, aby lek przyjmować codziennie, tak długo, jak długo lekarz przepisuje go pacjentowi. Jeżeli lek nie jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza, nowotwór może ponownie zacząć rosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, GIOTRIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli występują jakiegokolwiek poważne działania niepożądane wymienione poniżej, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. W niektórych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku.

- **Biegunka** (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10).
Biegunka trwająca dłużej niż 2 dni lub biegunka bardziej nasilona może prowadzić do utraty płynów (często: może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10), obniżenia stężenia potasu (często) oraz pogorszenia czynności nerek (często). Biegunkę można leczyć. Po pojawieniu się pierwszych objawów należy pić duże ilości płynów. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Przez rozpoczęciem terapii lekiem GIOTRIF pacjent powinien zaopatrzyć się w leki przeciwbiegunkowe.
- **Wysypka skórna** (bardzo często).
Ważne jest wczesne leczenie wysypki. Należy poinformować lekarza, jeśli pojawi się wysypka. Jeżeli leczenie wysypki nie jest skuteczne, a wysypka się nasila (np. pacjentowi złuszcza się naskórek lub pojawiają się pęcherze), należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia lekiem GIOTRIF. Wysypka może się pojawiać lub ulegać nasileniu w miejscach narażonych na słońce. Zaleca się stosowanie odzieży ochronnej oraz preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym.

- **Zapalenie płuc** (niezbyt często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100) zwane „chorobą śródmiąższową płuc”. Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi duszność lub jej nagłe nasilenie, ewentualnie z kaszlem lub gorączką.
- **Podrażnienie lub zapalenie oka**
Może wystąpić podrażnienie lub zapalenie oka (zapalenie spojówek/spojówek i rogówki występuje często, a rogówki niezbyt często). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nagłe lub nasilone objawy ze strony oczu, takie jak ból, zaczerwienienie lub suchość oka.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów.

Zgłaszano również następujące inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Owrzodzenia i zapalenie jamy ustnej
- Zakażenia paznokci
- Zmniejszony apetyt
- Krwawienie z nosa

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub złuszczenie się naskórka z dłoni i stóp.
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa oraz aminotransferaza alaninowa), widoczna w badaniach krwi.
- Zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego z pieczeniem podczas oddawania moczu i częste, nagłe potrzeby oddania moczu (zapalenie pęcherza moczowego)
- Zaburzenia odczuwania smaku
- Ból żołądka, niestrawność, zgaga
- Zapalenie warg
- Zmniejszenie masy ciała
- Katar
- Skurcze mięśni
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania działań niepożądanych wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GIOTRIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, opakowaniu oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GIOTRIF

- Substancją czynną jest afatynib. Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), krospowidon typu A, magnezu stearynian (E470b), hydroksypropylometyloceluloza (E464), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433).

Jak wygląda lek GIOTRIF i co zawiera opakowanie

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, w kolorze od białego do żółtawego, okrągłe, z wytłoczonym kodem „T20” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2 lub 4 blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze. Każdy blister zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych i jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane afatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Pacjent też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GIOTRIF
3. Jak przyjmować lek GIOTRIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GIOTRIF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje

GIOTRIF jest lekiem, którego substancją czynną jest afatynib. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Białka te uczestniczą we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, podlegają też wpływom zmian (mutacji) w genach, które są odpowiedzialne za ich produkcję. Lek ten może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności tych białek.

Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów ze szczególnym podtypem raka płuca (niedrobnokomórkowym rakiem płuca), u których występuje zmiana (mutacja) w genie EGFR. Lek GIOTRIF może zostać przepisany jako pierwsza terapia przeciwnowotworowa lub jeśli wcześniejsza chemioterapia okazała się niewystarczająca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GIOTRIF

Kiedy nie stosować leku GIOTRIF

- jeśli pacjent ma uczulenie na afatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- pacjentem jest kobieta, gdy pacjent ma masę ciała poniżej 50 kg lub cierpi na choroby nerek. Lekarz może wówczas zalecić bardziej ścisłą obserwację, ponieważ działania niepożądane leku mogą być bardziej nasilone. Leczenie tym lekiem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach nerek.
- pacjenta stwierdzono zapalenie płuc (chorobę śródmiąższową płuc) w wywiadzie.

- pacjent cierpi na chorobę wątroby. Lekarz może zalecić wykonanie prób wątrobowych. Leczenie tym produktem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach wątroby.
- pacjent ma problemy z oczami, takie jak ciężka postać suchości oczu, zapalenie przezroczystej przedniej warstwy oka (rogówki) lub owrzodzenia obejmujące przednią część oka lub używa soczewek kontaktowych.
- u pacjenta stwierdzono problemy z sercem w wywiadzie. Lekarz może wówczas zalecić ściślejszą obserwację.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku:

- wystąpi biegunka, ponieważ rozpoczęcie leczenia biegunki tuż po wystąpieniu jej pierwszych objawów jest bardzo istotne.
- wystąpi wysypka skórna, ponieważ wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki tuż po jej wystąpieniu jest bardzo istotne.
- jeśli wystąpią duszności lub ich nagłe nasilenie, także z kaszlem lub gorączką. Mogą to być objawy zapalenia płuc (śródmiaższowego zapalenia płuc), które mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- jeśli wystąpi ostre lub pogarszające się zaczerwienienie i ból oka, zwiększone łzawienie, nieostre widzenie i (lub) nadwrażliwość na światło. Pacjent może potrzebować natychmiastowego leczenia.

Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Lek GIOTRIF nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek GIOTRIF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne, jeśli przed zażyciem leku GIOTRIF pacjent przyjmował następujące leki, które mogą podwyższać stężenie leku GIOTRIF we krwi. Z tego powodu należy je przyjmować najlepiej z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania leku GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku leków przyjmowanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku leków przyjmowanych raz na dobę) od podania leku GIOTRIF:

- rytonawir, ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), itrakonazol, erytromycyna, nelfinawir, sakwinawir – stosowane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń.
- werapamil, chinidyna, amiodaron – stosowane w leczeniu chorób serca.
- cyklosporyna A, takrolimus – leki wpływające na układ odpornościowy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku GIOTRIF:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital – stosowane w leczeniu padaczki.
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy.

W przypadku wątpliwości dotyczących stosowania tych leków należy zapytać lekarza.

Lek GIOTRIF może podwyższać stężenie innych leków we krwi, w tym m.in.:

- sulfasalazyny, stosowanej w leczeniu stanów zapalnych i zakażeń;
- rozuwastatyny, leku obniżającego stężenie cholesterolu we krwi.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem w/w leków razem z lekiem GIOTRIF.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży, karmi piersią, uważa, że mogła zajść w ciążę lub planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Należy unikać zachodzenia w ciążę w trakcie terapii lekiem GIOTRIF. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Ma to na celu uniknięcie możliwego ryzyka zaszkodzenia nienarodzonemu dziecku.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem należy jak najszybciej poinformować lekarza, który podejmie decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia.

Jeśli kobieta planuje ciążę po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, powinna zasięgnąć porady lekarza, ponieważ lek ten może nie być całkowicie usunięty z organizmu.

Karmienie piersią

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią ze względu na brak możliwości wykluczenia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią związane z leczeniem objawy dotyczące narządu wzroku (np. ostre zapalenie spojówek, zaczerwienienie i (lub) podrażnienie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło) lub koncentracji i zdolności do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn do momentu ustąpienia objawów niepożądanych (patrz punkt: „Możliwe objawy niepożądane”).

Lek GIOTRIF zawiera laktozę

Lek ten zawiera cukier o nazwie laktoza jednowodna. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek GIOTRIF

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Lekarz może zlecić modyfikację dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie), w zależności od tolerowania leku przez pacjenta.

Kiedy przyjmować lek GIOTRIF

- Istotne jest, aby nie przyjmować leku wraz z jedzeniem
- Lek należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub
- Jeśli pacjent spożył już posiłek, należy odczekać co najmniej 3 godziny przed zażyciem leku.
- Lek należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. Pomaga to pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletki nie należy dzielić, żuć ani kruszyć.
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody niegazowanej.

Lek GIOTRIF należy przyjmować doustnie. W przypadku kłopotów z połknięciem tabletki należy ją rozpuścić w szklance niegazowanej wody. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą, bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez

maksymalnie 15 minut, do momentu aż tabletki rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Płyn należy wypić od razu. Następnie szklankę należy ponownie napełnić wodą, którą należy wypić w celu upewnienia się, że przyjęto całość dawki.

U pacjenta, który nie jest w stanie połykać i ma założony zgłębnik żołądkowy (sondę), lekarz może zalecić podawanie leku przez zgłębnik.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GIOTRIF

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych, a lekarz może przerwać leczenie i zastosować leczenie wspomagające.

Pominięcie przyjęcia leku GIOTRIF

- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało więcej niż 8 godzin należy przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną dawkę przyjąć o stałej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o stałej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz zamiast jednej) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku GIOTRIF

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wiedzy lekarza. Ważne jest, aby lek przyjmować codziennie, tak długo, jak długo lekarz przepisuje go pacjentowi. Jeżeli lek nie jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza, nowotwór może ponownie zacząć rosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, GIOTRIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli występują jakiegokolwiek poważne działania niepożądane wymienione poniżej, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. W niektórych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku.

- **Biegunka** (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10).
Biegunka trwająca dłużej niż 2 dni lub biegunka bardziej nasilona może prowadzić do utraty płynów (często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10), obniżenia stężenia potasu (często) oraz pogorszenia czynności nerek (często). Biegunkę można leczyć. Po pojawieniu się pierwszych objawów należy pić duże ilości płynów. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Przez rozpoczęciem terapii lekiem GIOTRIF pacjent powinien zaopatrzyć się w leki przeciwbiegunkowe.
- **Wysypka skórna** (bardzo często).
Ważne jest wczesne leczenie wysypki. Należy poinformować lekarza, jeśli pojawi się wysypka. Jeżeli leczenie wysypki nie jest skuteczne, a wysypka się nasila (np. pacjentowi złuszcza się naskórek lub pojawiają się pęcherze), należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia lekiem GIOTRIF. Wysypka może się pojawiać lub ulegać nasileniu w miejscach narażonych na słońce. Zaleca się stosowanie odzieży ochronnej oraz preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym.

- **Zapalenie płuc** (niezbyt często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100) zwane „chorobą śródmiąższową płuc”. Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi duszność lub jej nagłe nasilenie, ewentualnie z kaszlem lub gorączką.
- **Podrażnienie lub zapalenie oka**
Może wystąpić podrażnienie lub zapalenie oka (zapalenie spojówek/spojówek i rogówki występuje często, a rogówki niezbyt często). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nagłe lub nasilone objawy ze strony oczu, takie jak ból, zaczerwienienie lub suchość oka.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów.

Zgłaszano również następujące inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Owrzodzenia i zapalenie jamy ustnej
- Zakażenia paznokci
- Zmniejszony apetyt
- Krwawienie z nosa

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub złuszczenie się naskórka z dłoni i stóp.
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa oraz aminotransferaza alaninowa), widoczna w badaniach krwi.
- Zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego z pieczeniem podczas oddawania moczu i częste, nagłe potrzeby oddania moczu (zapalenie pęcherza moczowego)
- Zaburzenia odczuwania smaku
- Ból żołądka, niestrawność, zgaga
- Zapalenie warg
- Zmniejszenie masy ciała
- Katar
- Skurcze mięśni
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania działań niepożądanych wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GIOTRIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, opakowaniu oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GIOTRIF

- Substancją czynną jest afatynib. Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), krospowidon typu A, magnezu stearynian (E470b), hydroksypropylometyloceluloza (E464), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek.

Jak wygląda lek GIOTRIF i co zawiera opakowanie

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, w kolorze ciemnoniebieskim, okrągłe, z wytłoczonym kodem „T30” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2 lub 4 blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze. Każdy blister zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych i jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane afatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Pacjent też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GIOTRIF
3. Jak przyjmować lek GIOTRIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GIOTRIF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje

GIOTRIF jest lekiem, którego substancją czynną jest afatynib. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Białka te uczestniczą we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, podlegają też wpływom zmian (mutacji) w genach, które są odpowiedzialne za ich produkcję. Lek ten może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności tych białek.

Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów ze szczególnym podtypem raka płuca (niedrobnokomórkowym rakiem płuca), u których występuje zmiana (mutacja) w genie EGFR. Lek GIOTRIF może zostać przepisany jako pierwsza terapia przeciwnowotworowa lub jeśli wcześniejsza chemioterapia okazała się niewystarczająca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GIOTRIF

Kiedy nie stosować leku GIOTRIF

- jeśli pacjent ma uczulenie na afatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- pacjentem jest kobieta, gdy pacjent ma masę ciała poniżej 50 kg lub cierpi na choroby nerek. Lekarz może wówczas zalecić bardziej ścisłą obserwację, ponieważ działania niepożądane leku mogą być bardziej nasilone. Leczenie tym lekiem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach nerek.
- u pacjenta stwierdzono zapalenie płuc (chorobę śródmiąższową płuc) w wywiadzie.

- pacjent cierpi na chorobę wątroby. Lekarz może zalecić wykonanie prób wątrobowych. Leczenie tym produktem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach wątroby.
- pacjent ma problemy z oczami, takie jak ciężka postać suchości oczu, zapalenie przezroczystej przedniej warstwy oka (rogówki) lub owrzodzenia obejmujące przednią część oka lub używa soczewek kontaktowych.
- u pacjenta stwierdzono problemy z sercem w wywiadzie. Lekarz może wówczas zalecić ściślejszą obserwację.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku:

- wystąpi biegunka, ponieważ rozpoczęcie leczenia biegunki tuż po wystąpieniu jej pierwszych objawów jest bardzo istotne.
- wystąpi wysypka skórna, ponieważ wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki tuż po jej wystąpieniu jest bardzo istotne.
- jeśli wystąpią duszności lub ich nagłe nasilenie, także z kaszlem lub gorączką. Mogą to być objawy zapalenia płuc (śródmiaższowego zapalenia płuc), które mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- jeśli wystąpi ostre lub pogarszające się zaczerwienienie i ból oka, zwiększone łzawienie, nieostre widzenie i (lub) nadwrażliwość na światło. Pacjent może potrzebować natychmiastowego leczenia.

Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Lek GIOTRIF nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek GIOTRIF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne, jeśli przed zażyciem leku GIOTRIF pacjent przyjmował następujące leki, które mogą podwyższać stężenie leku GIOTRIF we krwi. Z tego powodu należy je przyjmować najlepiej z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania leku GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku leków przyjmowanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku leków przyjmowanych raz na dobę) od podania leku GIOTRIF:

- rytonawir, ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), itrakonazol, erytromycyna, nelfinawir, sakwinawir – stosowane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń.
- werapamil, chinidyna, amiodaron – stosowane w leczeniu chorób serca.
- cyklosporyna A, takrolimus – leki wpływające na układ odpornościowy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku GIOTRIF:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital – stosowane w leczeniu padaczki.
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy.

W przypadku wątpliwości dotyczących stosowania tych leków należy zapytać lekarza.

Lek GIOTRIF może podwyższać stężenie innych leków we krwi, w tym m.in.:

- sulfasalazyny, stosowanej w leczeniu stanów zapalnych i zakażeń;
- rozuwastatyny, leku obniżającego stężenie cholesterolu we krwi.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem w/w leków razem z lekiem GIOTRIF.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży, karmi piersią, uważa, że mogła zajść w ciążę lub planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Należy unikać zachodzenia w ciążę w trakcie terapii lekiem GIOTRIF. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Ma to na celu uniknięcie możliwego ryzyka zaszkodzenia nienarodzonemu dziecku.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem należy jak najszybciej poinformować lekarza, który podejmie decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia.

Jeśli kobieta planuje ciążę po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, powinna zasięgnąć porady lekarza, ponieważ lek ten może nie być całkowicie usunięty z organizmu.

Karmienie piersią

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią ze względu na brak możliwości wykluczenia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią związane z leczeniem objawy dotyczące narządu wzroku (np. ostre zapalenie spojówek, zaczerwienienie i (lub) podrażnienie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło) lub koncentracji i zdolności do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn do momentu ustąpienia objawów niepożądanych (patrz punkt: „Możliwe objawy niepożądane”).

Lek GIOTRIF zawiera laktozę

Lek ten zawiera cukier o nazwie laktoza jednowodna. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek GIOTRIF

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Lekarz może zlecić modyfikację dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie), w zależności od tolerowania leku przez pacjenta.

Kiedy przyjmować lek GIOTRIF

- Istotne jest, aby nie przyjmować leku wraz z jedzeniem
- Lek należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub
- Jeśli pacjent spożył już posiłek, należy odczekać co najmniej 3 godziny przed zażyciem leku.
- Lek należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. Pomaga to pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletki nie należy dzielić, żuć ani kruszyć.
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody niegazowanej.

Lek GIOTRIF należy przyjmować doustnie. W przypadku kłopotów z połknięciem tabletki należy ją rozpuścić w szklance niegazowanej wody. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą, bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez

maksymalnie 15 minut, do momentu aż tabletki rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Płyn należy wypić od razu. Następnie szklankę należy ponownie napełnić wodą, którą należy wypić w celu upewnienia się, że przyjęto całość dawki.

U pacjenta, który nie jest w stanie połykać i ma założony zgłębnik żołądkowy (sondę), lekarz może zalecić podawanie leku przez zgłębnik.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GIOTRIF

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych, a lekarz może przerwać leczenie i zastosować leczenie wspomagające.

Pominięcie przyjęcia leku GIOTRIF

- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało więcej niż 8 godzin należy przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną dawkę przyjąć o stałej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o stałej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz zamiast jednej) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku GIOTRIF

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wiedzy lekarza. Ważne jest, aby lek przyjmować codziennie, tak długo, jak długo lekarz przepisuje go pacjentowi. Jeżeli lek nie jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza, nowotwór może ponownie zacząć rosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, GIOTRIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli występują jakiegokolwiek poważne działania niepożądane wymienione poniżej, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. W niektórych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku.

- **Biegunka** (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10).
Biegunka trwająca dłużej niż 2 dni lub biegunka bardziej nasilona może prowadzić do utraty płynów (często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10), obniżenia stężenia potasu (często) oraz pogorszenia czynności nerek (często). Biegunkę można leczyć. Po pojawieniu się pierwszych objawów należy pić duże ilości płynów. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Przez rozpoczęciem terapii lekiem GIOTRIF pacjent powinien zaopatrzyć się w leki przeciwbiegunkowe.
- **Wysypka skórna** (bardzo często).
Ważne jest wczesne leczenie wysypki. Należy poinformować lekarza, jeśli pojawi się wysypka. Jeżeli leczenie wysypki nie jest skuteczne, a wysypka się nasila (np. pacjentowi złuszcza się naskórek lub pojawiają się pęcherze), należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia lekiem GIOTRIF. Wysypka może się pojawiać lub ulegać nasileniu w miejscach narażonych na słońce. Zaleca się stosowanie odzieży ochronnej oraz preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym.

- **Zapalenie płuc** (niezbyt często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100) zwane „chorobą śródmiąższową płuc”. Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi duszność lub jej nagłe nasilenie, ewentualnie z kaszlem lub gorączką.
- **Podrażnienie lub zapalenie oka**
Może wystąpić podrażnienie lub zapalenie oka (zapalenie spojówek/spojówek i rogówki występuje często, a rogówki niezbyt często). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nagłe lub nasilone objawy ze strony oczu, takie jak ból, zaczerwienienie lub suchość oka.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów.

Zgłaszano również następujące inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Owrzodzenia i zapalenie jamy ustnej
- Zakażenia paznokci
- Zmniejszony apetyt
- Krwawienie z nosa

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub złuszczenie się naskórka z dłoni i stóp.
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa oraz aminotransferaza alaninowa), widoczna w badaniach krwi.
- Zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego z pieczeniem podczas oddawania moczu i częste, nagłe potrzeby oddania moczu (zapalenie pęcherza moczowego)
- Zaburzenia odczuwania smaku
- Ból żołądka, niestrawność, zgaga
- Zapalenie warg
- Zmniejszenie masy ciała
- Katar
- Skurcze mięśni
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania działań niepożądanych wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GIOTRIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, opakowaniu oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GIOTRIF

- Substancją czynną jest afatynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 40 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), krospowidon typu A, magnezu stearynian (E470b), hydroksypropylometyloceluloza (E464), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek.

Jak wygląda lek GIOTRIF i co zawiera opakowanie

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, w kolorze jasnoniebieskim, okrągłe, z wytłoczonym kodem „T40” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2 lub 4 blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze. Każdy blister zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych i jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane afatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Pacjent też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku GIOTRIF
3. Jak przyjmować lek GIOTRIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GIOTRIF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GIOTRIF i w jakim celu się go stosuje

GIOTRIF jest lekiem, którego substancją czynną jest afatynib. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Białka te uczestniczą we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, podlegają też wpływom zmian (mutacji) w genach, które są odpowiedzialne za ich produkcję. Lek ten może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności tych białek.

Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów ze szczególnym podtypem raka płuca (niedrobnokomórkowym rakiem płuca), u których występuje zmiana (mutacja) w genie EGFR. Lek GIOTRIF może zostać przepisany jako pierwsza terapia przeciwnowotworowa lub jeśli wcześniejsza chemioterapia okazała się niewystarczająca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GIOTRIF

Kiedy nie stosować leku GIOTRIF

- jeśli pacjent ma uczulenie na afatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- pacjentem jest kobieta, gdy pacjent ma masę ciała poniżej 50 kg lub cierpi na choroby nerek. Lekarz może wówczas zalecić bardziej ścisłą obserwację, ponieważ działania niepożądane leku mogą być bardziej nasilone. Leczenie tym lekiem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach nerek.
- pacjenta stwierdzono zapalenie płuc (chorobę śródmiąższową płuc) w wywiadzie.

- pacjent cierpi na chorobę wątroby. Lekarz może zalecić wykonanie prób wątrobowych. Leczenie tym produktem nie jest zalecane przy ciężkich chorobach wątroby.
- pacjent ma problemy z oczami, takie jak ciężka postać suchości oczu, zapalenie przezroczystej przedniej warstwy oka (rogówki) lub owrzodzenia obejmujące przednią część oka lub używa soczewek kontaktowych.
- u pacjenta stwierdzono problemy z sercem w wywiadzie. Lekarz może wówczas zalecić ściślejszą obserwację.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku:

- wystąpi biegunka, ponieważ rozpoczęcie leczenia biegunki tuż po wystąpieniu jej pierwszych objawów jest bardzo istotne.
- wystąpi wysypka skórna, ponieważ wczesne rozpoczęcie leczenia wysypki tuż po jej wystąpieniu jest bardzo istotne.
- jeśli wystąpią duszności lub ich nagłe nasilenie, także z kaszlem lub gorączką. Mogą to być objawy zapalenia płuc (śródmiaższowego zapalenia płuc), które mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- jeśli wystąpi ostre lub pogarszające się zaczerwienienie i ból oka, zwiększone łzawienie, nieostre widzenie i (lub) nadwrażliwość na światło. Pacjent może potrzebować natychmiastowego leczenia.

Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Lek GIOTRIF nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek GIOTRIF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne, jeśli przed zażyciem leku GIOTRIF pacjent przyjmował następujące leki, które mogą podwyższać stężenie leku GIOTRIF we krwi. Z tego powodu należy je przyjmować najlepiej z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania leku GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku leków przyjmowanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku leków przyjmowanych raz na dobę) od podania leku GIOTRIF:

- rytonawir, ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), itrakonazol, erytromycyna, nelfinawir, sakwinawir – stosowane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń.
- werapamil, chinidyna, amiodaron – stosowane w leczeniu chorób serca.
- cyklosporyna A, takrolimus – leki wpływające na układ odpornościowy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku GIOTRIF:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital – stosowane w leczeniu padaczki.
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy.

W przypadku wątpliwości dotyczących stosowania tych leków należy zapytać lekarza.

Lek GIOTRIF może podwyższać stężenie innych leków we krwi, w tym m.in.:

- sulfasalazyny, stosowanej w leczeniu stanów zapalnych i zakażeń;
- rozuwastatyny, leku obniżającego stężenie cholesterolu we krwi.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem w/w leków razem z lekiem GIOTRIF.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli kobieta jest w ciąży, karmi piersią, uważa, że mogła zajść w ciążę lub planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Należy unikać zachodzenia w ciążę w trakcie terapii lekiem GIOTRIF. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Ma to na celu uniknięcie możliwego ryzyka zaszkodzenia nienarodzonemu dziecku.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem należy jak najszybciej poinformować lekarza, który podejmie decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia.

Jeśli kobieta planuje ciążę po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, powinna zasięgnąć porady lekarza, ponieważ lek ten może nie być całkowicie usunięty z organizmu.

Karmienie piersią

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią ze względu na brak możliwości wykluczenia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią związane z leczeniem objawy dotyczące narządu wzroku (np. ostre zapalenie spojówek, zaczerwienienie i (lub) podrażnienie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło) lub koncentracji i zdolności do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn do momentu ustąpienia objawów niepożądanych (patrz punkt: „Możliwe objawy niepożądane”).

Lek GIOTRIF zawiera laktozę

Lek ten zawiera cukier o nazwie laktoza jednowodna. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek GIOTRIF

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Lekarz może zlecić modyfikację dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie), w zależności od tolerowania leku przez pacjenta.

Kiedy przyjmować lek GIOTRIF

- Istotne jest, aby nie przyjmować leku wraz z jedzeniem
- Lek należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub
- Jeśli pacjent spożył już posiłek, należy odczekać co najmniej 3 godziny przed zażyciem leku.
- Lek należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. Pomaga to pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletki nie należy dzielić, żuć ani kruszyć.
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody niegazowanej.

Lek GIOTRIF należy przyjmować doustnie. W przypadku kłopotów z połknięciem tabletki należy ją rozpuścić w szklance niegazowanej wody. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą, bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez

maksymalnie 15 minut, do momentu aż tabletki rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Płyn należy wypić od razu. Następnie szklankę należy ponownie napełnić wodą, którą należy wypić w celu upewnienia się, że przyjęto całość dawki.

U pacjenta, który nie jest w stanie połykać i ma założony zgłębnik żołądkowy (sondę), lekarz może zalecić podawanie leku przez zgłębnik.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GIOTRIF

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych, a lekarz może przerwać leczenie i zastosować leczenie wspomagające.

Pominięcie przyjęcia leku GIOTRIF

- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało więcej niż 8 godzin należy przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę, a następną dawkę przyjąć o stałej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o stałej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz zamiast jednej) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku GIOTRIF

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wiedzy lekarza. Ważne jest, aby lek przyjmować codziennie, tak długo, jak długo lekarz przepisuje go pacjentowi. Jeżeli lek nie jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza, nowotwór może ponownie zacząć rosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, GIOTRIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli występują jakiegokolwiek poważne działania niepożądane wymienione poniżej, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. W niektórych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku.

- **Biegunka** (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10).
Biegunka trwająca dłużej niż 2 dni lub biegunka bardziej nasilona może prowadzić do utraty płynów (często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10), obniżenia stężenia potasu (często) oraz pogorszenia czynności nerek (często). Biegunkę można leczyć. Po pojawieniu się pierwszych objawów należy pić duże ilości płynów. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Przez rozpoczęciem terapii lekiem GIOTRIF pacjent powinien zaopatrzyć się w leki przeciwbiegunkowe.
- **Wysypka skórna** (bardzo często).
Ważne jest wczesne leczenie wysypki. Należy poinformować lekarza, jeśli pojawi się wysypka. Jeżeli leczenie wysypki nie jest skuteczne, a wysypka się nasila (np. pacjentowi złuszcza się naskórek lub pojawiają się pęcherze), należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia lekiem GIOTRIF. Wysypka może się pojawiać lub ulegać nasileniu w miejscach narażonych na słońce. Zaleca się stosowanie odzieży ochronnej oraz preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym.

- **Zapalenie płuc** (niezbyt często; może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100) zwane „chorobą śródmiąższową płuc”. Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi duszność lub jej nagłe nasilenie, ewentualnie z kaszlem lub gorączką.
- **Podrażnienie lub zapalenie oka**
Może wystąpić podrażnienie lub zapalenie oka (zapalenie spojówek/spojówek i rogówki występuje często, a rogówki niezbyt często). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nagłe lub nasilone objawy ze strony oczu, takie jak ból, zaczerwienienie lub suchość oka.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów.

Zgłaszano również następujące inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- Owrzodzenia i zapalenie jamy ustnej
- Zakażenia paznokci
- Zmniejszony apetyt
- Krwawienie z nosa

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub złuszczenie się naskórka z dłoni i stóp.
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa oraz aminotransferaza alaninowa), widoczna w badaniach krwi.
- Zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego z pieczeniem podczas oddawania moczu i częste, nagłe potrzeby oddania moczu (zapalenie pęcherza moczowego)
- Zaburzenia odczuwania smaku
- Ból żołądka, niestrawność, zgaga
- Zapalenie warg
- Zmniejszenie masy ciała
- Katar
- Skurcze mięśni
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania działań niepożądanych wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GIOTRIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, opakowaniu oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GIOTRIF

- Substancją czynną jest afatynib. Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), krospowidon typu A, magnezu stearynian (E470b), hydroksypropylometyloceluloza (E464), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), polisorbat 80 (E433), indygokarmin (E132), glinu wodorotlenek.

Jak wygląda lek GIOTRIF i co zawiera opakowanie

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane, w kolorze ciemnoniebieskim, owalne, z wytłoczonym kodem „T50” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2 lub 4 blistry perforowane, podzielne na dawki pojedyncze. Każdy blister zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych i jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w aluminiowe opakowanie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.