

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

GIOTRIF<sup>®</sup>, 20 mg, film tablete

GIOTRIF<sup>®</sup>, 30 mg, film tablete

GIOTRIF<sup>®</sup>, 40 mg, film tablete

INN: afatinib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### GIOTRIF, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg afatiniba (u obliku dimaleata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 118 mg laktoze (u obliku monohidrata).

#### GIOTRIF, 30 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 30 mg afatiniba (u obliku dimaleata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 176 mg laktoze (u obliku monohidrata).

#### GIOTRIF, 40 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg afatiniba (u obliku dimaleata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 235 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

#### GIOTRIF 20 mg, film tablete

su bele do slabo žućkaste, okrugle, bikonveksne tablete sa zasečenim ivicama i sa utisnutim „T20” sa jedne strane, a logo kompanije Boehringer Ingelheim se nalazi sa druge strane.

#### GIOTRIF 30 mg, film tablete

su tamno plave, okrugle, bikonveksne tablete sa zasečenim ivicama i sa utisnutim „T30” sa jedne strane, a logo kompanije Boehringer Ingelheim se nalazi sa druge strane.

GIOTRIF 40 mg, film tablete su svetlo plave, okrugle, bikonveksne tablete sa zasečenim ivicama i sa utisnutim „T40” sa jedne strane, a logo kompanije Boehringer Ingelheim se nalazi sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek GIOTRIF je kao monoterapija indikovano u terapiji

- odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) i aktivirajućom/im mutacijom/jama receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), a koji prethodno nisu lečeni inhibitorima tirozin kinaza (TK) EGFR;
- odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC sa skvamoznim ćelijama u histološkom nalazu, koje pokazuju progresiju tokom ili posle hemioterapije zasnovane na platini (videti odeljak 5.1).

## 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom GIOTRIF mora da započne i nadzire lekar iskusan u primeni antikancerskih terapija.

Status EGFR mutacija treba da se utvrdi pre započinjanja terapije lekom GIOTRIF (videti odeljak 4.4).

### Doziranje

Preporučena doza je 40 mg jednom dnevno.

Ovaj lek se uzima bez hrane. Hrana ne sme da se konzumira najmanje 3 sata pre i najmanje 1 sat posle uzimanja ovog leka (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Terapiju lekom GIOTRIF treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave nepodnošenja leka od strane pacijenta (videti tabelu 1 u nastavku).

### *Povećanje doze*

Povećanje doze do najviše 50 mg/dan može se uzeti u obzir kod pacijenata koji podnose početnu dozu od 40 mg/dan (tj. u odsustvu dijareje, osipa na koži, stomatitisa i drugih neželjenih reakcija CTCAE stepena > 1) u prvom ciklusu lečenja (21 dan za NSCLC s pozitivnom EGFR mutacijom i 28 dana za skvamozne NSCLC). Dozu ne treba povećavati kod pacijenata kod kojih je doza ranije smanjivana. Maksimalna dnevna doza je 50 mg.

### *Podošavanje doze zbog neželjenih reakcija*

Simptomatske neželjene reakcije (npr. teška/uporna dijareja ili neželjene reakcije na koži) mogu uspešno da se kontrolišu prekidom terapije i smanjenjem doze, ili pak obustavom leka GIOTRIF, kako je navedeno u Tabeli 1 (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Tabela 1: Informacije za podešavanje doze zbog neželjenih reakcija

Neželjene reakcije po CTCAE <sup>a</sup>	Preporučena doza	
	Stepen 1 ili Stepen 2	Bez prekida <sup>b</sup>
Stepen 2 (produženo <sup>c</sup> ili nepodnošljivo) ili Stepen ≥ 3	Prekinuti dok se ne postigne Stepen 0/1 <sup>b</sup>	Početi ponovo sa smanjenjem doza za po 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene događaje (eng. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) po NCI (engl. *National Cancer Institute*)

<sup>b</sup> U slučaju dijareje, lekovi protiv dijareje (npr. loperamid) treba da se daju odmah, i treba nastaviti primenu tokom uporne dijareje sve dok retka stolica ne prestane.

<sup>c</sup> >48 sati dijareje i/ili >7 dana ospe

<sup>d</sup> Ako pacijent ne može da podnosi 20 mg/dan, treba razmotriti trajnu obustavu leka GIOTRIF

Ako se kod pacijenta razviju akutni respiratorni simptomi ili ako se postojeći respiratorni simptomi pogoršaju, treba razmotriti intersticijalnu bolest pluća (IBP) i u tom slučaju lečenje treba prekinuti dok

se ne izvrši procena. Ako se dijagnostikuje IBP, lek GIOTRIF treba obustaviti i po potrebi uvesti odgovarajuću terapiju, (videti odeljak 4.4).

#### *Propuštena doza*

Ako se doza propusti, treba je uzeti istoga dana, čim se pacijent seti. Međutim, ako je do naredne redovne doze ostalo manje od 8 sati, onda propuštenu dozu treba sasvim preskočiti.

#### *Upotreba inhibitora P-glikoproteina (P-gp)*

Ako se moraju uzimati inhibitori P-gp, treba ih davati odvojeno, tj. dozu inhibitora P-gp treba uzeti u što daljem vremenskom intervalu od uzimanja leka GIOTRIF. To znači da po mogućstvu protekne 6 sati (za inhibitore P-gp koji se uzimaju dva puta dnevno) ili 12 sati (za inhibitore P-gp koji se uzimaju jednom dnevno) od uzimanja leka GIOTRIF (videti odeljak 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Izloženost afatinibu je bila povećana kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Prilagođavanje početne doze nije potrebno kod pacijenata s blagim (procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), umerenim (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili teškim (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je nadzirati pacijente s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) i u slučaju nepodnošenja prilagoditi dozu leka GIOTRIF. Terapija lekom GIOTRIF se ne preporučuje kod pacijenata sa eGFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili onih na dijalizi.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Izloženost afatinibu se ne menja značajno kod pacijenata sa blagim (Child-Pugh A) ili umerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Prilagođavanje početne doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Ovaj lek nije ispitivan kod pacijenata sa teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Terapija kod ove populacije se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primene leka GIOTRIF u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju NSCLC. Prema tome, lečenje dece i adolescenata ovim lekom se ne preporučuje.

#### Način primene

Ovaj lek se upotrebljava oralno. Tablete treba progutati cele s vodom. Ako gutanje cele tablete nije moguće, ona se može dispergovati u približno 100 mL negazirane pijaće vode. Ne smeju se koristiti druge tečnosti. Tabletu treba spustiti u vodu, bez mrvljenja, i povremeno promešati do isteka najviše 15 min sve dok se ne razgradi u sasvim male čestice. Ovu disperziju treba odmah popiti. Čašu treba potom isprati sa još približno 100 mL vode koju takođe treba popiti. Ova disperzija se može unositi i preko gastričnog tubusa.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na afatinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Procena statusa mutacije EGFR

Kada se procenjuje status mutacije EGFR nekog pacijenta, važno je da se odabere dobro validirana i pouzdana metoda da se izbegnu lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati.

##### Dijareja

Dijareja, uključujući i tešku dijareju, beleži se tokom terapije lekom GIOTRIF (videti odeljak 4.8). Dijareja može da dovede do dehidracije sa ili bez oštećenja funkcije bubrega, što u retkim slučajevima može da ima i fatalni ishod. Dijareja se obično javljala u prve 2 nedelje terapije. Dijareja stepena 3 najčešće se javljala u prvih 6 nedelja terapije.

Proaktivna kontrola dijareje uključujući i adekvatnu hidrataciju u kombinaciji sa lekovima protiv dijareje, naročito u prvih 6 nedelja terapije je važna, i treba je uvesti na prvi znak pojave dijareje. Lekove protiv dijareje (npr. loperamid) treba koristiti i ako je neophodno njihovu dozu povećavati do najveće preporučene odobrene doze. Lekovi protiv dijareje treba da su pri ruci pacijentima, tako da terapija može da se započne na prvi znak pojave dijareje i da se nastavi sve dok se retka stolica ne prekine na 12 sati. Pacijentima sa teškom dijarejom može da bude potrebna privremena obustava i smanjenje doze, ili potpuni prekid terapije lekom GIOTRIF (videti odeljak 4.2). Pacijentima koji postanu dehidrirani može da bude potrebno davanje intravenskih elektrolita i tečnosti.

##### Neželjeni događaji povezani sa kožom

Ospa/akne se pojavljuju kod pacijenata lečenih ovim lekom (videti odeljak 4.8). Po pravilu, ospa se manifestuje kao blaga ili umerena eritematozna i akneiformna ospa, koja može da se pojavi ili pogorša na površinama izloženim suncu. Za pacijente koji su izloženi suncu, preporučuje se upotreba zaštitne odeće i preparata za zaštitu kože. Rana intervencija (kao što su emolijenti, antibiotici) za kontrolu dermatoloških reakcija može da olakša kontinuiranu terapiju lekom GIOTRIF. Pacijentima sa teškim reakcijama na koži može biti potrebna privremena obustava terapije, smanjenje doze (videti odeljak 4.2), dodatna terapijska intervencija i upućivanje specijalisti koji je stručan za kontrolu ovih dermatoloških promena.

Zabeležena je pojava stanja kože sa bulama, plikovima i ekfolijacijom, uključujući retke slučajeve koji su ukazivali na Stivens-Džonsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Terapiju ovim lekom treba privremeno ili trajno obustaviti ako se kod pacijenata razviju teža stanja kože sa bulama, plikovima ili ekfolijacijom (videti odeljak 4.8).

##### Ženski pol, manja telesna masa i već postojeće oštećenje funkcije bubrega

Veća izloženost afatinibu beleži se kod žena, pacijenata manje telesne mase i kod onih kod kojih već postoji oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Ovo može da dovede do većeg rizika od razvoja neželjenih reakcija, a posebno dijareje, ospe/akni i stomatitisa. Kod pacijenata sa ovim faktorima rizika preporučuje se pažljivije praćenje.

##### Intersticijalna bolest pluća (IBP)

Zabeležena je pojava IBP ili neželjenih događaja sličnih IBP (kao što su infiltracija pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distres sindrom, alergijski alveolitis), uključujući i smrtne ishode kod pacijenata koji su primali lek GIOTRIF za terapiju NSCLC. Neželjeni događaji slični IBP zabeleženi su kod 0,7 % pacijenata lečenih lekom GIOTRIF u svim kliničkim ispitivanjima (uključujući 0,5% pacijenata s neželjenim događajima sličnim IBP CTCAE stepena  $\geq 3$ ). Pacijenti sa IBP u anamnezi nisu ispitivani.

Treba obaviti brižljivu procenu svih pacijenata sa akutnim početkom i/ili neobjašnjivim pogoršanjem pulmonarnih simptoma (dispneja, kašalj, visoka temperatura) da se isključi IBP. Terapiju ovim lekom

treba obustaviti dok se uočeni simptomi ne ispitaju. Ako se dijagnostikuje IBP, lek GIOTRIF treba trajno obustaviti i primeniti neophodnu terapiju, po potrebi (videti odeljak 4.2).

#### Teško oštećenje funkcije jetre

Tokom terapije lekom GIOTRIF kod manje od 1% pacijenata zabeležena je pojava oštećena funkcije jetre, uključujući i fatalni ishod. Kod ovih pacijenata dodatni faktori su uključivali već postojeće oboljenje jetre i/ili prateće bolesti povezane sa progresijom osnovnog maligniteta. Kod pacijenata sa već postojećim oboljenjem jetre preporučuje se periodična kontrola funkcije jetre. U pivotalnim ispitivanjima, kod 2,4 % (LUX-Lung 3) i 1,6% (LUX-Lung 8) pacijenata sa normalnim početnim rezultatima funkcije jetre koji su primali 40 mg/dan zabeležena su povećanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) stepena 3. U ispitivanju LUX-Lung 3 porast ALT/AST stepena 3 bio je oko 3,5 puta veći kod pacijenata kod kojih su i početne vrednosti bile povišene. U ispitivanju LUX-Lung 8 nije bilo porasta ALT/AST stepena 3 kod pacijenata sa patološkim početnim vrednostima enzima jetre (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se funkcija jetre pogorša, može biti neophodno da se primena leka privremeno obustavi (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata kod kojih dođe do težeg pogoršanja funkcija jetre, potrebno je trajno obustaviti primenu leka GIOTRIF.

#### Keratitis

Pacijente kod kojih se pojave simptomi poput akutne inflamacije oka, ili njeno pogoršanje, pojačano lučenje suza, osetljivost na svetlost, zamagljeni vid, bol u oku i/ili crveno oko treba odmah uputiti specijalisti oftalmologu. Ako se potvrdi dijagnoza ulceroznog keratitisa, terapiju treba privremeno ili trajno obustaviti. Ako se dijagnostikuje keratitis, treba pažljivo proceniti koristi i rizike od nastavka terapije. Ovaj lek treba oprezno koristiti kod pacijenata sa istorijom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili težim slučajevima suvog oka. I upotreba kontaktnih sočiva predstavlja rizik za keratitis i ulceracije (videti odeljak 4.8).

#### Funkcija leve komore

Disfunkcija leve komore dovodi se u vezu sa inhibicijom HER2. Na osnovu raspoloživih podataka iz do sada sprovedenih ispitivanja, nema nagoveštaja da ovaj lek izaziva neželjene reakcije na kontraktinost srca. Međutim, ovaj lek nije ispitivan kod pacijenata sa poremećajem ejectione frakcije leve komore (LVEF) ili kod onih sa značajnijim kardiološkim oboljenjima. Kod pacijenata sa kardiološkim faktorima rizika i onih čija stanja mogu da utiču na LVEF, treba uzeti u obzir i kardiološko praćenje, uključujući i procenu LVEF na početku i tokom terapije. Kod pacijenata kod kojih se razviju relevantni kardiološki znaci/simptomi tokom terapije, treba razmisliti o mogućnosti uvođenja kardiološkog praćenja, uključujući i LVEF.

Kod pacijenata sa ejectionom frakcijom ispod donje granice normale prihvaćene u instituciji, treba uzeti u obzir konsultovanje kardiologa kao i privremenu, odnosno trajnu obustavu terapije.

#### Interakcije sa P-glikoproteinom (P-gp)

Istovremena terapija snažnim induktorima P-gp može da smanji izloženost afatinibu (videti odeljak 4.5).

#### Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima netolerancije na galaktozu, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze, ne treba da koriste ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Interakcije sa sistemima transporta lekova

*Dejstvo P-gp inhibitora i inhibitora proteina za rezistenciju na karcinom dojke (BCRP) na afatinib*  
*In vitro* ispitivanja su pokazala da je afatinib supstrat P-gp i BCRP. Kada je ritonavir, snažni inhibitor P-gp i BCRP, (200 mg dva puta na dan tokom 3 dana), davan 1 sat pre pojedinačne doze od 20 mg leka GIOTRIF, izlaganje afatinibu povećano je za 48 % (površina ispod krive (PIK<sub>0-∞</sub>)), odnosno 39 % (maksimalne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>)). Nasuprot tome, kada je ritonavir davan istovremeno ili 6 sati posle 40 mg lek GIOTRIF, relativna biološka raspoloživost afatiniba bila je 119 % (PIK<sub>0-∞</sub>) i 104 % (C<sub>max</sub>), odnosno 111 % (PIK<sub>0-∞</sub>) i 105 % (C<sub>max</sub>). Zbog toga se preporučuje da se jaki P-gp-inhibitori (uključujući, između ostalih, i ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, verapamil, hinidin, takrolimus, nelfinavir, sakvinavir i amjodaron) daju odvojeno, poželjno 6 sati ili 12 sati od leka GIOTRIF (videti odeljak 4.2).

#### *Dejstvo P-gp induktora na afatinib*

Pred-terapija rifampicinom (600 mg jednom dnevno tokom 7 dana), snažnim induktorom P-gp, smanjuje izloženost plazme afatinibu za 34 % (PIK<sub>0-∞</sub>) i 22 % (C<sub>max</sub>) po davanju pojedinačne doze od 40 mg leka GIOTRIF. Snažni induktori P-gp (uključujući, između ostalih, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ili kantarion (*Hypericum perforatum*)) mogu da smanje izloženost afatinibu (videti odeljak 4.4).

#### *Dejstvo afatiniba na supstrate P-gp*

Na osnovu podataka dobijenih *in vitro*, afatinib je umereni inhibitor P-gp. Međutim, na osnovu kliničkih podataka smatra se malo verovatnim da će davanje leka GIOTRIF dovesti do promene u koncentracijama drugih P-gp supstrata u plazmi.

#### *Interakcije sa proteinom za rezistenciju na rak dojke (BCRP)*

*In vitro* ispitivanja su pokazala da je afatinib supstrat i inhibitor transportera BCRP. Afatinib može da poveća biološku raspoloživost oralno primenjenih BCRP supstrata (uključujući, između ostalih i rosuvastatin i sulfasalazin).

#### Dejstvo hrane na afatinib

Istovremeno uzimanje obroka bogatog mastima sa lekom GIOTRIF dovodilo je do značajnog smanjenja izloženosti afatinibu za oko 50 % (C<sub>max</sub>), odnosno 39% (PIK<sub>0-∞</sub>). Ovaj lek treba uzimati bez hrane (videti odeljke 4.2 i 5.2).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom periodu

Kao meru predostrožnosti, ženama koje mogu da rađaju treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok primaju terapiju lekom GIOTRIF. Tokom terapije i najmanje još mesec dana posle poslednje doze treba primenjivati odgovarajuće metode kontracepcije.

### Trudnoća

Mehanicistički posmatrano, svi lekovi koji su usmereni na EGFR mogu potencijalno da naškode fetusu.

Ispitivanja afatiniba na životinjama nisu ukazala ni na direktna, ni na indirektna štetna dejstva u vezi sa reproduktivnom toksičnošću (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve znake teratogenosti sve do doznih nivoa koji su letalni po majku. Neželjene promene bile su ograničene na toksične nivoe leka. Međutim, sistemska izlaganja kod životinja bila su na sličnim ili nižim nivoima od onih koji se postižu kod pacijenata (videti odeljak 5.3).

Podaci o upotrebi leka GIOTRIF kod trudnica su ili veoma oskudni ili ih uopšte nema. Stoga se ne zna koliki su rizici kod ljudi. Ako se lek koristi u trudnoći ili ako pacijentkinja zatrudni dok prima lek GIOTRIF ili posle terapije njime, treba je obavestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

### Dojenje

Raspoloživi farmakokinetički podaci dobijeni na životinjama pokazali su prisutnu ekskreciju afatiniba u mleku (videti odeljak 5.3).

Na osnovu ovoga, zaključuje se da se afatinib verovatno izlučuje i u mleku žena. Ne može se isključiti rizik po dojenju decu. Majkama treba savetovati da ne doje dok primaju ovaj lek.

### Fertilitet

Sa afatinibom nisu rađena nikakva ispitivanja fertiliteta kod ljudi. Raspoloživi pretklinički toksikološki podaci pokazali su dejstvo na reproduktivne organe pri višim dozama. Prema tome, neželjeno dejstvo ovog leka na fertilitet kod ljudi se ne može isključiti.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek GIOTRIF ima manji uticaj na upravljanje vozilima i mašinama. Tokom terapije kod nekih pacijenata su zabeležena neželjena dejstva na oči (konjunktivitis, suvo oko, keratitis) (videti odeljak 4.8) koja mogu da utiču na sposobnost pacijenata da upravljaju vozilima i mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Vrste neželjenih reakcija na lek po pravilu su povezane sa inhibitornim načinom dejstva afatiniba na EGFR. Pregled svih neželjenih reakcija je prikazan u Tabeli 2. Najčešće neželjene reakcije bile su dijareja i neželjeni događaji povezani sa kožom (videti odeljak 4.4) kao i stomatitis i paronihija (videti takođe tabele 3, 4 i 5). U principu, smanjenje doze (videti odeljak 4.2) dovelo je do smanjenja učestalosti čestih neželjenih reakcija.

Kod pacijenata lečenih lekom GIOTRIF 40 mg jednom dnevno, neželjene reakcije su bile uzrok smanjenja doze kod 57% pacijenata u ispitivanju LUX-Lung 3 i kod 25% pacijenata u ispitivanju LUX-Lung 8. Obustava terapije usled neželjenih reakcija kao što su dijareja i osip/akne zabeležena je kod 1,3%, odnosno 0% pacijenata u ispitivanju LUX-Lung 3 i kod 3,8%, odnosno 2% pacijenata u ispitivanju LUX-Lung 8.

Neželjene reakcije slične IBP prijavljene su kod 0,7% pacijenata koji su primali afatinib. Prijavljena su i bulozna, vezikularna i ekfolijativna stanja kože uključujući i retke slučajeve koji ukazuju na Stivens-Džonsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, mada su ovi slučajevi mogli da budu izazvani i drugim etiologijama (videti odeljak 4.4).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 2 prikazuje sažet pregled učestalosti neželjenih reakcija na lek iz svih ispitivanja NSCLC i iz postmarketinškog perioda, prilikom primene dnevne doze leka GIOTRIF od 40 mg ili 50 mg u obliku monoterapije. Za klasifikovanje neželjenih reakcija po učestalosti koriste se sledeći izrazi: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); veoma retko ( $< 1/10.000$ ). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije prikazane su od težih ka lakšima.

Tabela 2: Sažeti prikaz neželjenih reakcija po kategorijama učestalosti

Telesni sistem	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Infekcije i infestacije	Paronihija <sup>1</sup>	Cistitis		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit	Dehidracija Hipokalemija		
Poremećaji nervnog sistema		Dizgeuzija		
Poremećaji oka		Konjunktivitis Suvo oko	Keratitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa	Rinoreja	Intersticijalna bolest pluća	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Stomatitis <sup>2</sup> Mučnina Povraćanje	Dispepsija Heilitis	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povišeni nivo alanin aminotransferaze  Povišeni nivo aspartat aminotransferaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Ospa <sup>3</sup> Akneiformni dermatitis <sup>4</sup> Pruritus <sup>5</sup> Suva koža <sup>6</sup>	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske  Promene na nokatnoj pločim <sup>8</sup>		Stivens-Džonsonov sindrom <sup>7</sup>  Toksična epidermalna nekroliza <sup>7</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićni spazmi		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oslabljena funkcija bubrega/bubrežna insuficijencija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Pireksija		
Ispitivanja		Smanjena telesna masa		

<sup>1</sup>Uključuje paronihiju, infekciju noka, infekciju korena nokta



- <sup>2</sup> Uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju u ustima, eroziju usne sluznice, eroziju sluznice, ulceracije sluznice
- <sup>3</sup> Uključuje grupu preporučenih termina za ospu
- <sup>4</sup> Uključuje akne, pustularne akne, akneiformni dermatitis
- <sup>5</sup> Uključuje pruritus i generalizovani pruritus
- <sup>6</sup> Uključuje suhu kožu i ispucalu kožu
- <sup>7</sup> Na osnovu post-marketinškog iskustva
- <sup>8</sup> Uključuje poremećaj nokta, oniholizu, toksičnost za nokte, onihoklazu, urasli nokat, udubljenje na noktu, onihomadezu, promenu boje nokta, distrofiju nokta, brazde na noktu i onihogrifoze

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Veoma česte neželjene reakcije kod pacijenata lečenih lekom GIOTRIF koje su se javile kod najmanje 10% pacijenata u studiji LUX-Lung 3 i LUX-Lung 7 prikazane su u tabelama 3 i 4 prema stepenima Zajedničkih kriterijuma toksičnosti koje je definisao Nacionalni institut za rak (NCI-CTC).

Tabela 3: Veoma česte neželjene reakcije u studiji LUX-Lung 3

NCI-CTC stepen	GIOTRIF (40 mg/dan) N=229			Pemetreksed/ Cisplatin N=111		
	Bilo koji stepen	3	4	Bilo koji stepen	3	4
Preporučeni termini po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcije i infestacije</i>						
Paronihija <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						
Smanjeni apetit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>						
Epistaksa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>						
Dijareja	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Heilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>						
Ospa <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiformni dermatitis <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Suva koža <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Ispitivanja</i>						
Smanjena telesna masa	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju korena nokta

<sup>2</sup> Uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju u ustima, eroziju usne sluznice, eroziju sluznice, ulceracije sluznice

<sup>3</sup> Uključuje grupu preporučenih termina za ospu

<sup>4</sup> Uključuje akne, pustularne akne, akneiformni dermatitis

<sup>5</sup> Uključuje suhu kožu i ispucalu kožu

<sup>6</sup> Uključuje pruritus i generalizovani pruritus

Tabela 4: Veoma česte neželjene reakcije u studiji LUX-Lung 7

NCI-CTC stepen	GIOTRIF (40 mg/dan) N=160			Gefitinib N=159		
	Bilo koji stepen	3	4	Bilo koji stepen	3	4
Preporučeni termini po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcije i infestacije</i>						
Paronihija <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistitis <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						
Smanjeni apetit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokalemija <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>						
Rinoreja <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaksa	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>						
Dijareja	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis <sup>5</sup>	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Mučnina	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Povraćanje	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsija	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>						
Povišene vrednosti alanin aminotransferaze	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>						
Osip <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Suva koža	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiformni dermatitis <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>						
Pireksija	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Ispitivanja</i>						
Smanjena telesna masa	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

<sup>1</sup> Uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju korena nokta

<sup>2</sup> Uključuje cistitis, infekciju mokraćnih puteva

<sup>3</sup> Uključuje hipokalijemiju, smanjen nivo kalijuma u krvi

<sup>4</sup> Uključuje rinoreju, upalu nosne sluznice

<sup>5</sup> Uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju u ustima, eroziju usne sluznice

<sup>6</sup> Uključuje grupu preporučenih termina za ospu

<sup>7</sup> Uključuje pruritus i generalizovani pruritus

<sup>8</sup> Uključuje akneiformni dermatitis i akne

#### Poremećaji funkcionalnih testova jetre

Poremećaji funkcionalnih testova jetre (uključujući povišene vrednosti ALT i AST) zabeleženi su kod pacijenata koji su primali lek GIOTRIF 40 mg. Ova povećanja su uglavnom bila prolazna i nisu dovela do obustave terapije. Do povećanja nivoa ALT stepena 2 (>2,5 do 5,0 puta gornja granica normale [GGN]) došlo je kod < 8% pacijenata koji su primali ovaj lek. Do povećanja stepena 3 (> 5,0

do 20,0 puta GGN) došlo je kod <4% pacijenata lečenih lekom GIOTRIF (videti odeljak 4.4).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Veoma česte neželjene reakcije kod pacijenata lečenih lekom GIOTRIF koje su se javljale kod najmanje 10 % pacijenata u studiji LUX-Lung 8 sažeto su prikazane prema stepenima, određenim u skladu sa zajedničkim kriterijuma toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTC) po stepenima, u Tabeli 5.

Tabela 5: Veoma česte neželjene reakcije u studiji LUX-Lung 8\*

NCI-CTC stepen	GIOTRIF (40 mg/dan) N=392			Erlotinib N=395		
	Bilo koji stepen	3	4	Bilo koji stepen	3	4
Preporučeni termini po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcije i infestacije</i>						
Paronihija <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						
Smanjeni apetit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>						
Dijareja	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis <sup>2</sup>	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Mučnina	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>						
Ospa <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiformni dermatitis <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\*Prijavljene su učestalosti za pacijente s neželjenim događajima svih uzroka

<sup>1</sup> Uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju korena nokta

<sup>2</sup> Uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju u ustima, eroziju usne sluznice, eroziju sluznice, ulceracije sluznice

<sup>3</sup> Uključuje grupu preporučenih termina za ospu

<sup>4</sup> Uključuje akne, pustulozne akne, akneiformni dermatitis

#### Poremećaji testova funkcije jetre

Abnormalni nalazi testova funkcije jetre (uključujući povišene ALT i AST) primećeni su kod pacijenata koji su primali lek GIOTRIF 40 mg. Ova povišenja uglavnom su bila prolazna i nisu vodila do trajnog prekida terapije. Povećanje ALT stepena 2 javilo se kod 1% pacijenata, a povećanje ALT stepena 3 javilo se kod 0,8% pacijenata lečenih lekom GIOTRIF (videti odeljak 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Najveća doza afatiniba ispitivana na ograničenom broju pacijenata u kliničkim ispitivanjima faze I bila je 160 mg jednom dnevno tokom 3 dana, i 100 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje. Neželjene reakcije zabeležene pri tim dozama bile su uglavnom dermatološki (ospa/akne) i gastrointestinalni događaji (posebno dijareja). Predoziranje kod 2 zdrava adolescenta koje je podrazumevalo oralno unošenje po 360 mg afatiniba (kao unošenje mešavine lekova) bilo je povezano sa neželjenim događajima kao što su mučnina, povraćanje, astenija, vrtoglavica, glavobolja, bol u stomaku i povišena vrednost amilaze (<1,5 puta GGN). Oba subjekta su se oporavila od ovih neželjenih događaja.

### Terapija

Nema specifičnog antidota za predoziranje ovim lekom. U slučaju sumnje na predoziranje, lek GIOTRIF treba obustaviti i uvesti potporne mere.

Ako je indikovano, eliminacija neapsorbovanog afatiniba može da se postigne bilo izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antineoplastični agensi, inhibitori protein kinaze

**ATC šifra:** L01XE13

### Mehanizam dejstva

Afatinib je snažan i selektivni, ireverzibilni blokator porodice ErbB. Afatinib se kovalentno vezuje za i ireverzibilno blokira signalizaciju iz svih homo- i heterodimera koje formiraju ErbB članovi porodice EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4.

### Farmakodinamska dejstva

Aberantno signaliziranje ErbB koje pokreću receptorske mutacije, i/ili amplifikacije, i/ili prekomerna ekspresija receptorskih liganda doprinosi ovom malignom fenotipu. Mutacija u EGFR definiše jasni molekularni podtip karcinoma pluća.

U nekliničkim modelima bolesti, sa deregulacijom puta ErbB, afatinib kao monoterapija delotvorno blokira signalizaciju ErbB receptora što dovodi do inhibicije tumorskog rasta ili regresije tumora. Tumori NSCLC sa čestim aktivirajućim EGFR mutacijama (Del 19, L858R) i nekoliko manje čestih EGFR mutacija u egzonu 18 (G719X) i egzonu 21 (L861Q) posebno su osetljivi na terapiju afatinibom i u nekliničkim i u kliničkim uslovima. Ograničena neklinička i/ili klinička aktivnost primećena je u tumorima NSCLC s insercijskim mutacijama u egzonu 20.

Sticanje sekundarne mutacije T790M je glavni mehanizam stečene rezistencije na afatinib, a broj kopija alela koji sadrži mutaciju T790M je u korelaciji sa stepenom rezistencije *in vitro*. Mutacija T790M je pronađena u približno 50% tumora kod pacijenata nakon progresije bolesti na afatinibu, i za njih se kao opcija sledeće linije terapije mogu uzeti u obzir TK inhibitori EGFR koji ciljaju mutaciju T790M. Pretklinički su predloženi drugi potencijalni mehanizmi rezistencije na afatinib, dok je klinički uočena amplifikacija MET gena.

## Klinička efikasnost i bezbednost

GIOTRIF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) sa EGFR mutacijama

### *LUX-Lung 3*

Kao prva linija terapije, efikasnost i bezbednost leka GIOTRIF kod pacijenata pozitivnih na EGFR mutaciju sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC (stadijum IIIB ili IV) procenjivani su u globalnom, randomizovanom, multicentričnom ispitivanju otvorenog dizajna. Pacijenti su ispitani na prisustvo 29 različitih EGFR mutacija korišćenjem metode koja se bazira na lančanoj reakciji polimeraze (PCR (*TheraScreen*<sup>®</sup>: *EGFR29 Mutation Kit*, *Qiagen Manchester Ltd.*). Pacijenti su randomizovani (2:1) da primaju lek GIOTRIF 40 mg jednom dnevno ili do 6 ciklusa pemetreksed/cisplatina. Među randomizovanim pacijentima, 65 % su bile žene, medijana starosti je bila 61 godinu, a početno ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 (39 %) ili 1 (61 %), 26 % su bili bele rase, a 72 % azijske. Ukupno 89% pacijenata je imalo česte EGFR mutacije (Del 19 ili L858R).

Primarni parametar praćenja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) na osnovu nezavisne procene; sekundarni parametri praćenja obuhvatali su ukupno preživljavanje i stopu objektivnog odgovora. U vreme analize, 14. novembra 2013. godine, kod 176 pacijenata (76,5%) iz grupe koja je primala afatinib, kao i kod 70 pacijenata (60,9%) iz grupe koja je primala hemioterapiju došlo je do događaja koji doprinosi PFS analizi, tj. do progresije bolesti prema centralnoj nezavisnoj proceni ili smrti. Rezultati efikasnosti prikazani su na slici 1 i tabelama 6 i 7.

### *LUX-Lung 6*

Efikasnost i bezbednost leka GIOTRIF kod pacijenata azijske rase s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća stadijuma IIIB/IV i pozitivnim na EGFR mutaciju, procenjivani su u randomizovanom, multicentričnom ispitivanju otvorenog dizajna. Slično kao u ispitivanju LUX-Lung 3, pacijenti s prethodno nelečenim NSCLC ispitani su na prisutnost EGFR mutacija pomoću testa *TheraScreen*<sup>®</sup>: *EGFR29 Mutation Kit* (*Qiagen Manchester Ltd.*). Među randomizovanim pacijentima, 65% su bile žene, medijana starosti je bila 58 godina, i svi pacijenti su bili azijskog etničkog porekla. Pacijenti s čestim EGFR mutacijama činili su 89% populacije u ispitivanju.

Primarni parametar praćenja bio je PFS na osnovu centralne nezavisne procene; sekundarni parametri praćenja uključivali su ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR).

Oba ispitivanja pokazala su značajno poboljšanje PFS kod pacijenata pozitivnih na EGFR mutaciju i lečenih lekom GIOTRIF u poređenju sa hemioterapijom. Rezultati efikasnosti prikazani su na slici 1 (LUX-Lung 3) i u tabelama 6 i 7 (LUX-Lung 3 i 6). Tabela 7 pokazuje ishode u podgrupama pacijenata sa dve česte EGFR mutacije – Del 19 i L858R.

Slika 1: Kaplan-Majerova kriva za PFS na osnovu nezavisne procene po terapijskim grupama u ispitivanju LUX-Lung 3 (ukupna populacija)

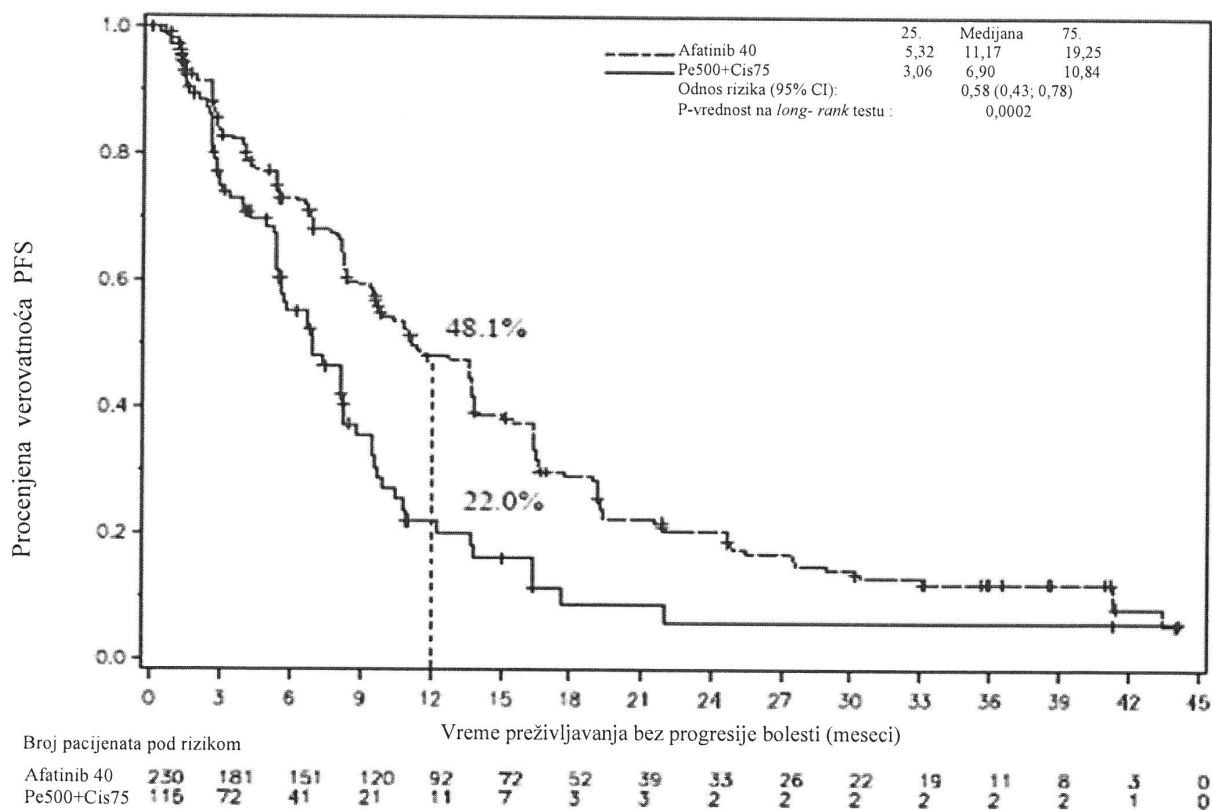


Tabela 6: Rezultati efikasnosti leka GIOTRIF u odnosu na kombinaciju pemtreksed/cisplatin (LUX-Lung 3) i gemcitabin/cisplatin (LUX -Lung 6) (nezavisna procena)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemtreksed/ cisplatin (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemcitabin / cisplatin (N=122)
Preživljavanje bez progresije bolesti meseci (medijana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Odnos rizika (HR) (95%CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,0002		<0,0001	
Stopa jednogodišnjeg PFS	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Stopa objektivnog odgovora (CR+PR) <sup>2</sup>	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Odnos šansi (OR) (95%CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-vrednost <sup>1</sup>	<0,0001		<0,0001	
Ukupno preživljavanje (OS) meseci (medijana)	28,2	28,2	23,1	23,5

Odnos rizika (HR) (95%CI)	0,88 (0,66-1,17)	0,93 (0,72-1,22)
p-vrednost <sup>1</sup>	0,3850	0,6137

<sup>1</sup> p-vrednost za PFS/OS zasnovana na stratifikovanom *log-rank* testu; p-vrednost za stopu objektivnog odgovora zasnovana na logističkoj regresiji

<sup>2</sup> CR=potpunu odgovor; PR=delimični odgovor

Tabela 7: Rezultati efikasnosti za PFS i OS za lek GIOTRIF u odnosu na kombinaciju pemetrekse/cisplatin (LUX-Lung 3) i gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) u prethodno definisanim podgrupama EGFR mutacija Del 19 i L858R (nezavisna procena)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Del 19	GIOTRIF (N=112)	Pemetrekse/ Cisplatin (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemcitabin/ Cisplatin (N=62)
Preživljavanje bez progresije bolesti meseci (medijana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Odnos rizika (HR) (95%CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-vrednost <sup>1</sup>	<0,0001		<0,0001	
Ukupno preživljavanje (OS) meseci (medijana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Odnos rizika (HR) (95%CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrekse/ Cisplatin (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemcitabin/ Cisplatin (N=46)
Preživljavanje bez progresije bolesti meseci (medijana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Odnos rizika (HR) (95%CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,2191		<0,0001	
Ukupno preživljavanje (OS) meseci (medijana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Odnos rizika (HR) (95%CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> p-vrednost za PFS/OS zasnovana na stratifikovanom *log-rank* testu

U prethodno definisanoj podgrupi čestih mutacija (kombinovane Del 19 i L858R) za lek GIOTRIF i hemioterapiju, medijana PFS je bila 13,6 meseci u odnosu na 6,9 meseci (HR 0,48; 95% CI 0,35 - 0,66;  $p < 0,0001$ ; N = 307) u ispitivanju LUX-Lung 3, odnosno 11,0 meseci u odnosu na 5,6 meseci (HR 0,24; 95% CI 0,17 - 0,35;  $p < 0,0001$ ; N= 324) u ispitivanju LUX-Lung 6.

Korist u PFS bila je praćena poboljšanjem simptoma izazvanih bolešću i odlaganjem vremena do pogoršanja (videti tabelu 8). Srednji rezultati tokom vremena za ukupni kvalitet života, opšti zdravstveni status kao i fizičko, kognitivno, društveno i emocionalno funkcionisanje i funkcionisanje u socijalnim ulogama bili su značajno bolji u grupi koja je primala lek GIOTRIF.

Tabela 8: Parametri praćenja simptoma za lek GIOTRIF u odnosu na hemioterapiju u ispitivanjima LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)

	<b>LUX-Lung 3</b>		
	<b>Kašalj</b>	<b>Dispneja</b>	<b>Bol</b>
% pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja <sup>a</sup>	67% prema 60%; p=0,2133	65% prema 50%; p=0,0078	60% prema 48%; p=0,0427
Odlaganje medijane vremena do pogoršanja (meseći) <sup>a, b</sup>	27,0 prema 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 prema 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 prema 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	<b>LUX-Lung 6</b>		
	<b>Kašalj</b>	<b>Dispneja</b>	<b>Bol</b>
% pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja <sup>a</sup>	76% prema 55%; p=0,0003	71% prema 48%; p<0,0001	65% prema 47%; p=0,0017
Odlaganje medijane vremena do pogoršanja (meseći) <sup>a, b</sup>	31,1 prema 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 prema 1,7 HR 0,53; p< 0,0001	6,9 prema 3,4 HR 0,70; p=0,0220

<sup>a</sup> vrednosti predstavljene za lek GIOTRIF u odnosu na hemioterapiju; p-vrednost zasnovana na logističkoj regresiji

<sup>b</sup> p-vrednost za vreme do pogoršanja zasnovana na stratifikovanom *log-rank* testu

#### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 je bilo ispitivanje faze II sprovedeno u jednoj grupi od 129 pacijenata sa adenokarcinomom pluća stadijuma IIIB ili IV sa EGFR mutacijama koji ranije nisu primali TK inhibitore EGFR. Pacijenti su uključeni da primaju prvu liniju (N=61) ili drugu liniju terapije (N=68) (tj. posle neuspeha prvog hemioterapijskog režima). Kod 61 pacijenta koji je uključen da prima prvu liniju terapije potvrđena ORR iznosila je 65,6 %, a stopa kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR) 86,9 % na osnovu nezavisne procene. Medijana PFS bila je 12,0 na osnovu nezavisne procene. Efikasnost je bila približno jednako visoka u grupi pacijenata koji su prethodno primali hemioterapiju (N=68; ORR 57,4%; medijana PFS na osnovu nezavisne procene 8 meseci). Ažurirana medijana OS za prvu i drugu liniju terapije iznosila je 31,7 odnosno 23,6 meseci.

#### *LUX-Lung 7*

LUX-Lung 7 je randomizovano, globalno, ispitivanje otvorenog dizajna faze IIb koje je istraživalo efikasnost i bezbednost primene leka GIOTRIF u prvoj liniji terapije pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća (stadijum IIIB ili IV) sa EGFR mutacijama. Pacijenti su ispitani na prisutnost aktivirajućih EGFR mutacija (Del 19 i/ili L858R) pomoću PCR kompleta *TheraScreen<sup>®</sup> EGFR RGQ, Qiagen Manchester Ltd*. Pacijenti (N=319) su bili randomizovani (1:1) da primaju lek GIOTRIF<sup>®</sup> 40 mg oralno jednom dnevno (N=160) ili gefitinib 250 mg oralno jednom dnevno (N=159). Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu EGFR mutacije (Del 19; L858R) i prisustvu metastaza u mozgu (da; ne).



Među randomizovanim pacijentima, 62% su bile žene, medijana starosti je bila 63 godine, 16% pacijenata je imalo metastaze u mozgu, početno funkcionalno stanje ECOG bilo je 0 (31%) ili 1 (69%), 57% su bili azijati, a 43% neazijati. Pacijenti su imali uzorak tumora s EGFR mutacijom kategorizovanom bilo kao delecija u egzonu 19 (58%) ili kao supstitucije L858R u egzonu 21 (42%).

Koprimaryni parametri praćenja su uključivali PFS na osnovu nezavisne procene i OS. Sekundarni parametri praćenja uključivali su ORR i DCR. Lek GIOTRIF je značajno poboljšao PFS i ORR kod pacijenata s EGFR mutacijom u poređenju s gefitinibom. Rezultati efikasnosti sažeti su u tabeli 9.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti primene leka GIOTRIF u odnosu na gefitinib (LUX-Lung 7) na osnovu primarne analize iz avgusta 2015.

	<b>GIOTRIF</b> (N=160)	<b>Gefitinib</b> (N=159)	<b>Odnos rizika (HR)/ Odnos šansi (OR)</b> <b>(95% CI)</b> <b>p-vrednost<sup>2</sup></b>
<b>Medijana PFS-a (meseći), ukupna populacija ispitivanja</b>	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
<b>Stopa PFS-a nakon 18 meseci</b>	27%	15%	
<b>Stopa PFS-a nakon 24 meseca</b>	18%	8%	
<b>Medijana OS (meseći)<sup>1</sup>, ukupna populacija ispitivanja</b>	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
<b>Živi u 18. mesecu</b>	71%	67%	
<b>Živi u 24. mesecu</b>	61%	51%	
<b>Stopa objektivnog odgovora (CR+PR)<sup>3</sup></b>	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

<sup>1</sup>OS rezultati zasnovani na primarnoj analizi ukupnog preživljavanja iz aprila 2016. pri stopama događaja od 109 (68,1%) u grupi lečenoj lekom GIOTRIF, odnosno 117 (73,6%) u grupi lečenoj gefitinibom

<sup>2</sup>p-vrednost za PFS/OS zasnovana na stratifikovanom log-rank testu; p-vrednost za stopu objektivnog odgovora zasnovana na stratifikovanoj logističkoj regresiji

<sup>3</sup>CR = potpun odgovor; PR = delimični odgovor

Odnos rizika (HR) za PFS za pacijente s mutacijama DEL 19 i mutacijama L858R bio je 0,76 (95% CI [0,55; 1,06]; p=0,1071) za afatinib u odnosu na 0,71 (95% CI [0,47; 1,06]; p=0,0856) za gefitinib.

*Analiza efikasnosti leka GIOTRIF kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni TK inhibitorima EGFR i čiji tumori su imali manje česte EGFR mutacije (LUX-Lung 2, -3 i -6)*

U tri klinička ispitivanja leka GIOTRIF s prospektivnom genotipizacijom tumora (ispitivanja faze III LUX-Lung 3 i -6 i ispitivanje faze II LUX-Lung 2 u samo jednoj grupi), urađena je analiza podataka kod ukupno 75 pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni TK inhibitorima EGFR, a imali su uznapredovali (stadijum IIIb-IV) adenokarcinom pluća s manje čestim EGFR mutacijama, koje su bile definisane kao sve mutacije osim mutacija Del 19 i L858R. Pacijenti su bili lečeni lekom GIOTRIF 40 mg (sva tri ispitivanja) ili 50 mg (LUX-Lung 2), oralno jednom dnevno.

Kod pacijenata s tumorima koji su imali supstitucijsku mutaciju G719X (N=18), L861Q (N=16) ili S768I (N=8), potvrđena ORR iznosila je 72,2%, 56,3% odnosno 75,0%, a medijana trajanja odgovora bila je 13,2 meseca, 12,9 meseci, odnosno 26,3 meseca.

Kod pacijenata čiji su tumori nosili insercije u egzonu 20 (N=23) potvrđena ORR iznosila je 8,7%, a medijana trajanja odgovora iznosila je 7,1 mesec.

Kod pacijenata čiji su tumori nosili *de-novo* mutacije T790M (N=14) potvrđena ORR iznosila je 14,3%, a medijana trajanja odgovora bila je 8,3 meseca.

#### *GIOTRIF kod pacijenata sa NSCLC sa skvamoznim ćelijama u histološkom nalazu*

Bezbednost i efikasnost leka GIOTRIF kao druge linije terapije za pacijente s uznapredovalim NSCLC sa skvamoznim ćelijama u histološkom nalazu ispitivani su u randomizovanom otvorenom, globalnom ispitivanju faze III LUX-Lung 8. Pacijenti koji su primili najmanje 4 ciklusa terapije zasnovane na platini u prvoj liniji lečenja, randomizovani su potom u odnosu 1:1 na dnevnu dozu leka GIOTRIF 40 mg ili erlotiniba 150 mg do progresije bolesti. Randomizacija je stratifikovana prema rasi (istočni azijati u odnosu na neistočne azijate). Primarni parametar praćenja je bio PFS; OS je bio ključni sekundarni parametar praćenja. Drugi sekundarni parametri praćenja uključivali su ORR, DCR, promenu u veličini tumora i kvalitet života vezan za zdravlje (engl. *health-related quality of life*). Od 795 randomizovanih pacijenata, većina su bili muškarci (84%), belci (73%), aktivni ili bivši pušači (95%) sa početnim funkcionalnim stanjem ECOG 1 (67%) i ECOG 0 (33%).

Druga linija terapije lekom GIOTRIF značajno je poboljšala PFS i OS pacijenata sa skvamoznim NSCLC u poređenju s erlotinibom. Na slici 2 i u tabeli 10 sažeti su rezultati efikasnosti u trenutku primarne analize ukupnog preživljavanja koja je uključivala sve randomizovane pacijente.

Tabela 10: Rezultati efikasnost za lek GIOTRIF u odnosu na erlotinib u ispitivanju LUX-LUNG 8 na osnovu primarne analize ukupnog preživljavanja koja je uključivala sve randomizovane pacijente

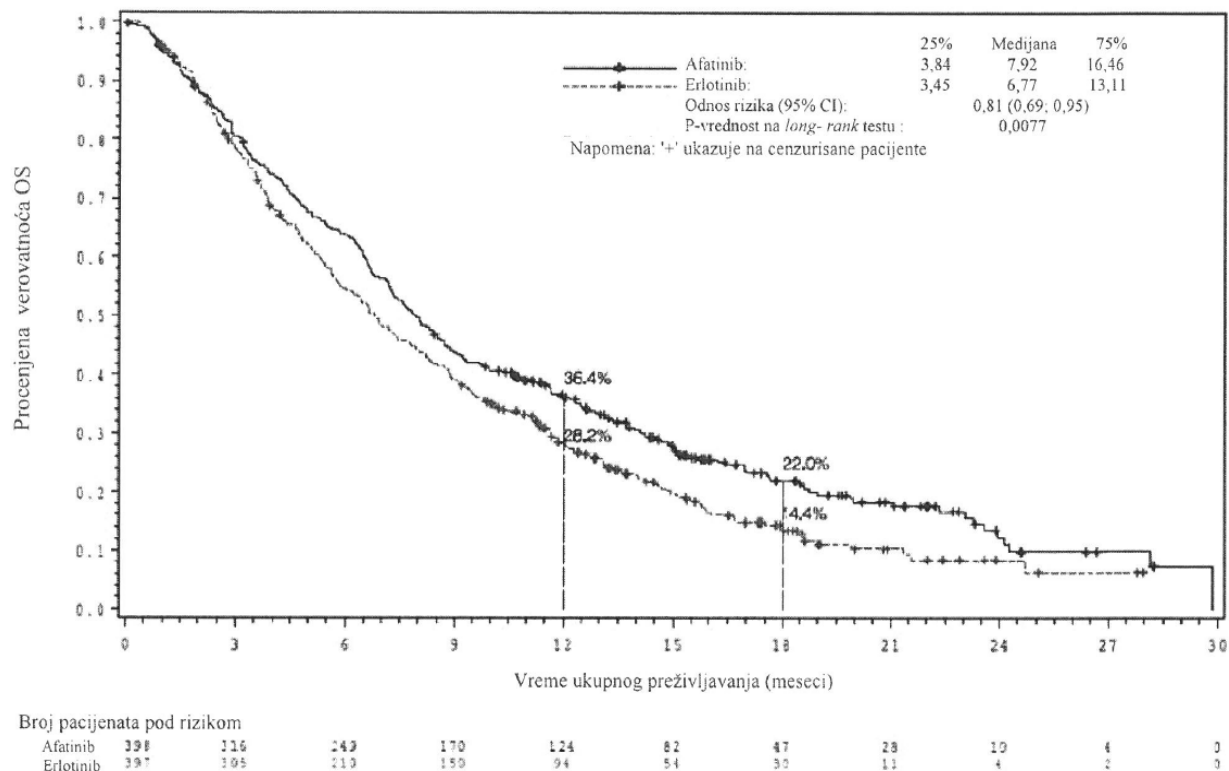
	<b>GIOTRIF (N=398)</b>	<b>Erlotinib (n=397)</b>	<b>Odnos rizika (HR)/ Odnos šansi (OR) (95% CI)</b>	<b>p-vrednost<sup>2</sup></b>
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti Meseci (medijana)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
<b>Ukupno preživljavanje (OS) Meseci (medijana)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
<b>Živi u 12. mesecu</b>	36,4%	28,2%		
<b>Živi u 18. mesecu</b>	22,0%	14,4%		
<b>Stopa objektivnog odgovora (CR+PR)<sup>1</sup></b>	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
<b>Trajanje odgovora Meseci (medijana)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup>CR = potpuni odgovor; PR = delimični odgovor

<sup>2</sup>p-vrednost za PFS/OS zasnovana na stratifikovanom *log-rank* testu; p-vrednost za stopu objektivnog odgovora zasnovana na logističkoj regresiji

Odnos rizika za ukupno preživljavanje kod pacijenata starosti ispod 65 godina bio je 0,68 (95% CI 0,55; 0,85), a kod pacijenata starih 65 godina i više bio je 0,95 (95% CI 0,76; 1,19).

Slika 2: Kaplan-Majerova kriva za OS prema ispitivanoj grupi u ispitivanju LUX-Lung 8



Korist u PFS-u bila je praćena poboljšanjem simptoma izazvanih bolešću i odlaganjem vremena do pogoršanja (videti tabelu 11).

Tabela 11: Parametri praćenja simptoma za lek GIOTRIF u odnosu na erlotinib u ispitivanju LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>Kašalj</b>	<b>Dispneja</b>	<b>Bol</b>
<b>% pacijenata s poboljšanjem<sup>a,c</sup></b>	43% prema 35%; p=0,0294	51% prema 44%; p=0,0605	40% prema 39%; p=0,7752
<b>Odlaganje vremena do pogoršanja (meseći)<sup>b,c</sup></b>	4,5 prema 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 prema 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 prema 2,4 HR 0,99; p=0,8690

<sup>a</sup> vrednosti predstavljene za lek GIOTRIF u odnosu na erlotinib; p-vrednost zasnovna na logističkoj regresiji

<sup>b</sup> p-vrednost za vreme do pogoršanja zasnovna na stratifikovanom *log-rank* testu

<sup>c</sup> p-vrednosti nisu bile prilagođene za višestruka poređenja

Efikasnost kod EGFR negativnih tumora nije ustanovljena.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka GIOTRIF u svim podgrupama pedijatrijske populacije za NSCLC indikaciju (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji)

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Po oralnoj primeni leka GIOTRIF,  $C_{max}$  afatiniba beleži se približno 2 do 5 sati posle primene doze. Vrednosti  $C_{max}$  i  $PIK_{0-\infty}$  su se povećavale neznatno više nego proporcionalno za raspon doza od 20 mg do 50 mg leka GIOTRIF. Sistemska izloženost afatinibu opada za 50 % ( $C_{max}$ ) i 39 % ( $PIK_{0-\infty}$ ), kada se ovaj lek daje uz obrok sa visokim sadržajem masti, u poređenju sa davanjem na prazan stomak. Na osnovu podataka populacione farmakokinetike dobijenih iz kliničkih ispitivanja sa različitim vrstama tumora, prosečno smanjenje od 26 % za  $PIK_{r,ss}$  primećeno je kada je hrana uneta u 3 sata pred ili 1 sat pošto se uzme lek GIOTRIF. Prema tome, hrana ne sme da se uzima najmanje 3 sata pre i najmanje 1 sat posle uzimanja leka GIOTRIF (videti odeljke 4.2 i 4.5).

### Distribucija

*In vitro* vezivanje afatiniba za proteine plazme kod ljudi iznosi približno 95 %. Afatinib se vezuje za proteine i nekovalentno (tradicionalno vezivanje za proteine) i kovalentno.

### Biotransformacija

Metaboličke reakcije katalizovane enzimima igraju zanemarljivu ulogu kada se radi o afatinibu *in vivo*. Glavni metaboliti afatiniba u cirkulaciji bili su kovalentno vezani za proteine.

### Eliminacija

Kod ljudi, afatinib se primarno izlučuje preko fecesa. Po davanju oralnog rastvora 15 mg afatiniba, 85,4 % te doze izluči se fecesom, a 4,3 % urinom. Na osnovno jedinjenje, afatinib, otpadalo je 88 % izlučene doze. Efektivno poluvreme eliminacije afatiniba iznosilo je približno 37 sati. Stoga, koncentracije afatiniba u plazmi u stanju ravnoteže postizane su u roku od 8 dana po ponavljanoj primeni afatiniba što je za rezultat imalo akumulaciju 2,77 puta ( $PIK_{0-\infty}$ ) odnosno 2,11 puta veću ( $C_{max}$ ). Kod pacijenata koji su primali afatinib duže od 6 meseci terminalno poluvreme eliminacije je procenjeno na 344 sata.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega

Manje od 5% pojedinačne doze afatiniba se izlučuje putem bubrega. Izloženost afatinibu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega je poređena sa zdravim dobrovoljcima nakon primene pojedinačne doze od 40 mg leka GIOTRIF. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $n=8$ ; eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, prema formuli MDRD, od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) imali su izloženost od 101% ( $C_{max}$ ) i 122% ( $PIK_{0-tz}$ ) u poređenju s njihovim zdravim kontrolama. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $n=8$ ; eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, prema formuli MDRD) imali su izloženost 122% ( $C_{max}$ ) i 150% ( $PIK_{0-tz}$ ) u poređenju s njihovim zdravim kontrolama. Na osnovu ovog ispitivanja i analize podataka populacione farmakokinetike dobijenih iz kliničkih ispitivanja na različitim vrstama tumora, zaključeno je da nisu potrebna prilagođavanja početne doze kod pacijenata sa blagim (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), umerenim (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili teškim (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem funkcije bubrega, ali da pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba nadzirati (videti „Analiza populacione farmakokinetike u posebnim populacijama“ u nastavku i odeljak 4.2). Lek GIOTRIF nije ispitivan kod pacijenata sa

eGFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili onih na dijalizi.

#### Oštećenje funkcije jetre

Afatinib se eliminiše uglavnom preko žuči/fecesa. Ispitanici sa blagim (Child Pugh A) ili umerenim (Child Pugh B) oštećenjem funkcije jetre imali su sličnu izloženost kao i zdravi dobrovoljci po davanju pojedinačne doze od 50 mg leka GIOTRIF. Ovo je u skladu sa podacima populacione farmakokinetike dobijenim iz kliničkih ispitivanja na različitim vrstama tumora (videti "Analiza populacione farmakokinetike u posebnim populacijama" u nastavku). Izgleda da nije potrebno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2). Farmakokinetika afatiniba nije ispitivana kod pacijenata sa teškom (Child Pugh C) disfunkcijom jetre (videti odeljak 4.4).

#### Analiza populacione farmakokinetike u posebnim populacijama

Analiza populacione farmakokinetike urađena je na 927 pacijenata obolelih od maligne bolesti (764 sa NSCLC) koji su primali monoterapiju lekom GIOTRIF. Prilagođavanje početne doze nije se smatralo neophodnim ni za jednu od sledećih ispitivanih varijabli.

#### *Starost*

Nije primećen značajan uticaj starosti (raspon: 28 godina - 87 godina) na farmakokinetiku afatiniba.

#### *Telesna masa*

Izloženost plazme (PIK<sub>τ,ss</sub>) povećana je za 26% kod pacijenata telesne mase 42 kg (2,5. percentil i smanjena za 22 % kod pacijenata telesne mase 95 kg (97,5. percentil) u odnosu na pacijente telesne mase 62 kg (medijana telesne mase pacijenata u ukupnoj populaciji pacijenata).

#### *Pol*

Kod žena je izloženost plazme bila 15 % veća (PIK<sub>τ,ss</sub>, korigovano za telesnu masu) nego kod muškaraca.

#### *Rasa*

Rasa nije imala uticaja na farmakokinetiku afatiniba na osnovu analize populacione farmakokinetike, uključujući pacijente azijske, bele i crne rase. Podaci o pacijentima crne rase bili su ograničeni.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izlaganje afatinibu umereno se povećavalo sa smanjenjem klirensa kreatinina (CrCL, izračunato po Kokroft Goltovoj jednačini), tj. za pacijenta koji ima CrCL 60 mL/min ili 30 mL/min izloženost (PIK<sub>τ,ss</sub>) afatinibu povećavala se za 13 % odnosno 42%, a smanjivala za 6% i 20% za pacijenta sa CrCL od 90 mL/min ili 120 mL/min, u poređenju sa pacijentom koji ima CrCL 79 mL/min (medijana CrCL u ukupnoj populaciji analiziranih pacijenata).

#### Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, što se prepoznaje po abnormalnim vrednostima funkcionalnih testova jetre, nisu u korelaciji ni sa kakvim značajnijim promenama u izloženosti afatinibu. Podaci o umerenom i teškom oštećenju funkcije jetre bili su ograničeni.

#### Ostale karakteristike pacijenata/intrinzički faktori

Ostale karakteristike pacijenata/ intrinzički faktori za koje je utvrđeno da imaju značajni uticaj na izloženost afatinibu bili su: ECOG funkcionalno stanje, nivoi laktat dehidrogenaze, nivoi alkalne fosfataze i ukupnih proteina.

Veličine pojedinačnih dejstava ovih kovarijabli smatrale su se klinički irelevantnim. Ni pušačka istorija, ni konzumiranje alkohola (ograničeni podaci), niti prisustvo metastaza na jetri nisu imali značajan uticaj na farmakokinetiku afatiniba.

## Druge informacije o interakcijama između lekova

### *Interakcije sa transportnim sistemima preuzimanja lekova*

*In vitro* podaci su pokazali da je malo verovatno da može da dođe do interakcije lekova sa afatinibom usled inhibicije OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i OCT3 transportera.

### *Interakcije sa enzimima citohroma P450 (CYP)*

Kod ljudi je utvrđeno da metaboličke reakcije katalizovane enzimima igraju zanemarljivu ulogu u metabolizmu afatiniba. Približno 2% doze afatiniba metabolizuje se preko FMO3, a CYP3A4-zavisna N-demetilacija bila je tako niska da se kvantitativno nije mogla utvrditi. Afatinib nije ni inhibitor, ni induktor CYP enzima. Prema tome, malo je verovatno da će ovaj lek da ulazi u interakciju sa drugim lekovima koji moduliraju CYP enzime ili se metabolišu ovim enzimima .

### *Dejstvo inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze 1A1 (UGT1A1) na afatinib*

*In vitro* podaci ukazuju da se interakcije afatiniba i drugih lekova usled inhibicije UGT1A1 smatraju malo verovatnima.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Oralno davanje pojedinačnih doza miševima i pacovima ukazalo je na nizak potencijal akutne toksičnosti afatiniba. U ispitivanjima ponavljanih oralnih doza u trajanju do 26 nedelja kod pacova ili 52 nedelje kod patuljastih svinja, glavna dejstva su identifikovana na koži (kožne promene, atrofija epitela i folikulitis kod pacova), u gastrointestinalnom traktu (dijareja, erozija želuca, atrofija epitela kod pacova i patuljastih svinja) i bubrezima (papilarna nekroza kod pacova). Zavisno od nalaza, ove promene su se odvijale pri izloženosti ispod nivoa, na nivou i iznad nivoa kliničkih relevantnih koncentracija. Uz to, kod obe ove životinjske vrste uočena je farmakodinamski posredovana atrofija epitela različitih organa.

### Reproduktivna toksičnost

Na osnovu mehanizma dejstva, svi lekovi koji su usmereni na EGFR uključujući lek GIOTRIF imaju potencijal da naškode fetusu. Ispitivanja embrio-fetalnog razvoja obavljena sa afatinibom nisu ukazala na postojanje teratogenosti. Odgovarajuća ukupna sistemska izloženost (PIK) bila je ili neznatno veća (2,2 puta kod pacova) ili manja (0,3 puta kod kunića) u poređenju sa nivoima koji se beleže kod pacijenata.

Radioaktivno obeleženi afatinib davan ženka pacova 11. dana laktacije izlučen je u mleku ovih ženki.

Ispitivanje fertiliteta kod pacova muškog i ženskog pola do maksimalno podnošene doze nije otkrilo značajan uticaj na fertilitet. Ukupna sistemska izloženost (PIK<sub>0-24</sub>) pacova muškog i ženskog pola bila je u rasponu ili neznatno ispod raspona koji se beleži kod pacijenata (1,3 puta, odnosno 0,51 put). Ispitivanje kod pacova do maksimalne podnošene doze nije pokazalo značajan uticaj na pre-/postnatalni razvoj. Najveća sistemska izloženost (PIK<sub>0-24</sub>) ženki pacova bilo je manja nego kod pacijenata (0,23 puta).

### Fototoksičnost

Jedan *in vitro* 3T3 test pokazao je da afatinib možda ima potencijal za fototoksičnost.

### Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa lekom GIOTRIF.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

GIOTRIF, film tablete, 20 mg, 30 i 40mg

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna (E460);  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E 551);  
Krospovidon (tip A);  
Magnezijum-stearat (E470b).

Sastav filma:

GIOTRIF, film tablete, 20 mg

Hipromeloza (E464);  
Makrogol 400;  
Titan-dioksid (E171);  
Talk (E553b);  
Polisorbat 80 (E433).

GIOTRIF, film tablete, 30 mg i 40 mg

Hipromeloza (E464);  
Makrogol 400;  
Titan-dioksid (E171);  
Talk (E553b);  
Polisorbat 80 (E433);  
Indigo karmin aluminijum-hidroksid (E132)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister deljiv na pojedinačne doze sa 7 film tableta. Svaki blister se pakuje u laminiranu aluminijumsku kesicu sa desikantom u vrećici.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 28 film tableta (4 blistera deljiva na pojedinačne doze, 4 x (7x1), svaki u laminiranoj Alu kesici) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD  
Milentija Popovića 5a, Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

GIOTRIF 20 mg, film tablete: 515-01-00219-19-001

GIOTRIF 30 mg, film tablete: 515-01-00220-19-001

GIOTRIF 40 mg, film tablete: 515-01-00222-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 02.07.2014.

Datum obnove dozvole: 12.09.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2019.