

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg afatiniibi (dimaleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 118 mg laktoosi (monohüdraadina).

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg afatiniibi (dimaleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 176 mg laktoosi (monohüdraadina).

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg afatiniibi (dimaleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 235 mg laktoosi (monohüdraadina).

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg afatiniibi (dimaleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 294 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega kollakasvalge õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kood „T20” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega tumesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kood „T30” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega helesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kood „T40” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne kaksikkumer tumesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kood „T50” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

GIOTRIF monoteraapiana on näidustatud:

- epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeriva(te) mutatsiooni(de)ga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga eelneva türosiinkinaasi inhibiitori ravita täiskasvanud patsientide raviks;
- täiskasvanud patsientidele lokaalselt levinud või metastaatilise, lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, mis progresseerus plaatinapõhise kemoteraapia ajal või pärast seda (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GIOTRIFiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemustega arst.

Enne GIOTRIFiga ravi alustamist tuleb kindlaks teha EGFRi mutatsioonide esinemine (vt lõik 4.4).

Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg üks kord päevas.

Seda ravimit tuleb võtta ilma toiduta. Süüa ei tohi vähemalt 3 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast selle ravimi võtmist (vt lõik 4.5 ja 5.2).

Ravi GIOTRIFiga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient ravimit enam ei talu (vt Tabel 1 all).

Annuse suurendamine

Patsientidel, kes taluvad esimese ravitsükli jooksul (EGFR mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) puhul 21 päeva ja lamerakulise NSCLC puhul 28 päeva) algannust 40 mg/ööpäevas (st kellel ei teki kõhulahtisust, nahalöövet, stomatiiti ega muid CTCAE astmega > 1 kõrvaltoimeid), võib kaaluda annuse suurendamist maksimaalselt 50 mg-ni/ööpäevas. Annust ei tohi suurendada ühelgi patsiendil, kellel on seda varasemalt vähendatud. Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.

Annuse reguleerimine kõrvaltoimete tõttu

Sümptomaatilisi kõrvaltoimeid (nt raske/püsiv kõhulahtisus või nahaga seotud kõrvaltoimed) võib õnnestuda edukalt vähendada GIOTRIFiga ravi katkestamise, annuse vähendamise või ravi lõpetamise teel, vastavalt tabelile 1 (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Tabel 1: Teave annuse reguleerimise kohta kõrvaltoimete tõttu

CTCAE ^a kõrvaltoimed	Soovituslik annustamine	
1 või 2 aste	Mitte katkestada ^b	Annust mitte reguleerida
2 aste (pikaajaline ^c või talumatu) või aste \geq 3	Katkestada kuni astmeni 0/1 ^b	Jätkata annuse vähendamist sammudega 10 mg ^d

^a Riikliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^b Kõhulahtisuse korral tuleb viivitamatult võtta diarröavastaseid ravimeid (nt loperamiidi) ja püsiva kõhulahtisuse korral jätkata võtmist kuni sooletegevuse aeglustumiseni.

^c > 48 tundi kõhulahtisust ja/või > 7 päeva löövet

^d Kui patsient ei talu annust 20 mg/päevas, tuleb kaaluda GIOTRIFiga ravi püsivat lõpetamist

Kui patsiendil tekivad ägedad või süvenevad respiratoorsed sümptomid, tuleb kahtlustada interstitsiaalse kopsuhaiguse (interstitial lung disease, ILD) teket, mispuhul tuleb ravi edasise hindamiseni katkestada. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb GIOTRIFiga ravi lõpetada

ja alustada vastavalt vajadusele sobivat ravi (vt lõik 4.4).

Annuse vahelejäämine

Kui annus jääb vahele, peab patsient selle sisse võtma samal päeval kohe, kui meenub. Kui aga järgmine plaaniline annus tuleb võtta vähem kui 8 tunni pärast, ei tohi vahelejäänud annust enam lisaks võtta.

P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite kasutamine

Kui on vajalik P-gp inhibiitorite võtmine, peab nende annustamine olema ajastatud, st P-gp inhibiitori annus tuleb manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFI annusest. See tähendab eelistatult 6 tundi (P-gp inhibiitorite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12 tundi (P-gp inhibiitorite manustamisel üks kord ööpäevas) lahus GIOTRIFI manustamisest (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkusega patsiendid

Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel leiti afatiniibi ekspositsiooni suurenemine (vt lõik 5.2). Kerge (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) või raske (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) patsiente tuleb jälgida ja GIOTRIFI mittetaluvuse korral tuleb annust vähendada.

Patsientidel, kellel eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² või kes saavad dialüüsravi, ei ole ravi GIOTRIFiga soovitatav.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Afatiniibi plasmakontsentratsioon ei ole kerge (Child Pugh' klass A) ega mõõduka (Child Pugh' klass B) maksapuudulikkusega patsientidel oluliselt muutunud (vt lõik 5.2). Esialgse annuse reguleerimine ei ole kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide puhul vajalik. Seda ravimit pole raske (Child Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsientidel uuritud. Selle populatsiooni korral pole ravi soovitatav (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub GIOTRIFI asjakohane kasutus lastel NSCLC vastasel näidustusel. Seetõttu ei ole laste ega noorukite ravimine selle ravimiga soovitatav.

Manustamisviis

See ravim on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kui tervete tablettide neelamine pole võimalik, võib neid tablette lahustada ligikaudu 100 ml karboniseerimata joogivees. Muud vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb vette kasta ilma seda purustamata ja seejärel kuni 15 minuti jooksul aeg-ajalt segada, kuni see väga väikesteks osakesteks lahustub. Dispersioon tuleb manustada viivitamatult. Klaasi tuleb loputada ligikaudu 100 ml veega, mis tuleb samuti ära juua. Dispersiooni võib manustada ka läbi maosondi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus afatiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFRi mutatsioonide oleku hindamine

Patsiendi EGFRi mutatsioonide esinemise hindamisel on oluline valida hästi valideeritud ja kindel meetod, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid tulemusi.

Kõhulahtisus

GIOTRIFiga ravi ajal on teatatud kõhulahtisuse, k.a raske kõhulahtisuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Kõhulahtisus võib viia dehüdratsioonini koos või ilma neerupuudulikkuseta, mis on harvadel juhtudel lõppenud surmaga. Kõhulahtisus tekkis tavaliselt ravi esimese 2 nädala jooksul. 3. astme kõhulahtisus tekkis kõige sagedamini ravi esimese 6 nädala jooksul.

Oluline on kõhulahtisuse proaktiivne ravi, mis hõlmab piisavat hüdreerimist koos kõhulahtisuse vastaste ravimpreparaatide manustamisega, eriti ravi esimese 6 nädala jooksul, ja ravi peab alustama esimeste kõhulahtisuse sümptomite tekkel. Kasutada tuleb kõhulahtisuse vastaseid ravimpreparaate (nt loperamiid) ja nende annust tuleb vajadusel tõsta kuni maksimaalse soovitusliku heakskiidetud annuseni. Kõhulahtisuse vastased ravimeid tuleb patsientidele hõlpsasti kättesaadavaks teha, et ravi saaks alustada kõhulahtisuse esimeste sümptomite tekkel ja jätkata, kuni kõhulahtisust ei ole esinenud vähemalt 12 tunni jooksul. Raske kõhulahtisusega patsientidel võib olla vajalik GIOTRIFiga ravi katkestamine ja annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2). Dehüdreeritud patsiendid võivad vajada intravenooset elektrolüütide ja vedelike manustamist.

Nahaga seotud kõrvaltoimed

Selle ravimiga ravitud patsientidel on teatatud lööbest/aknest (vt lõik 4.8). Üldjuhul väljendub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja akneformse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikesega kokku puutuvatel pindadel. Päikesega kokku puutuvatel patsientidel soovitatakse kanda kaitseriietust ja kasutada päikesekreemi. Varane sekkumine (nt emollientide ja antibiootikumidega) dermatoloogiliste reaktsioonide korral võib hõlbustada GIOTRIFiga ravi jätkamist. Raskete nahareaktsioonidega patsiendid võivad vajada ka ravi ajutist katkestamist, annuse vähendamist (vt lõik 4.2), täiendavat terapeutilist sekkumist ja suunamist selliste dermatoloogiliste toimete alase spetsialisti juurde.

Teatatud on bulloossetest, villilistest ja eksfoliativsetest nahakahjustustest, muu hulgas harvadel juhtudel Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi kahtlusest. Ravi selle ravimiga tuleb katkestada või lõpetada, kui patsiendil tekivad rasked bulloossed, villilised või eksfoliativsed seisundid (vt lõik 4.8).

Naissugu, madalam kehakaal ja olemasolev neerupuudulikkus

Kõrgemat afatiniibi plasmakontsentratsiooni on täheldatud naissoost patsientidel, madalama kehakaaluga patsientidel ja olemasoleva neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.2). See võib viia kõrgema riskini kõrvaltoimete, eriti kõhulahtisuse, lööbe/akne ja stomatiidi, tekkeks. Nende riskiteguritega patsiente on soovitatav hoolikamalt jälgida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

Mitteväikerakk-kopsuvähi raviks GIOTRIFi saavatel patsientidel on teatatud IKH või IKH-sarnastest kõrvaltoimetest (nt kopsude infiltratsioon, pneumoniit, äge respiratoorse distressi sündroom, allergiline alveoliit), k.a surmaga lõppenud juhtudest. IKH-sarnastest kõrvaltoimetest teatati 0,7%-l patsientidest, keda raviti GIOTRIFiga kõigi kliiniliste uuringute lõikes (sh 0,5% patsientidest, kellel esinesid CTCAE astmega ≥ 3 IKH-sarnased kõrvaltoimed). Patsiente IKH-ga anamneesis ei ole uuritud.

IKH välistamiseks tuleb hoolikalt hinnata kõiki patsiente, kellel on ägeda algusega ja/või seletamatult süvenevad pulmonaalsed sümptomid (düspnoe, köha, palavik). Nende sümptomite uurimise ajaks tuleb ravi selle ravimpreparaadiga katkestada. IKH diagnoosimisel tuleb GIOTRIFiga ravi püsivalt lõpetada ja alustada vastavalt vajadusele sobivat ravi (vt lõik 4.2).

Raske maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusest, k.a surmajuhtumitest, on selle ravimiga ravi ajal teatatud vähem kui 1%-l patsientidest. Neil patsientidel on soodustavateks teguriteks olnud olemasolev maksahaigus ja/või olemasoleva pahaloomulise protsessi progresseerumisega seostatud kaasuv haigus. Olemasoleva maksahaigusega patsientidel on soovitatav perioodiline maksafunktsiooni jälgimine. Otsustava tähtsusega uuringutes täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse 3. astme tõuse 2,4%-l (LUX-Lung 3) ja 1,6%-l (LUX-Lung 8) normaalsete esialgsete maksafunktsiooni testidega patsientidest, keda raviti annusega 40 mg/ööpäevas. LUX-

Lung 3 patsientidel, kellel esines kõrvalekaldeid ravieelsetes maksafunktsiooni analüüsides, olid 3. astme ALAT/ASAT aktiivsuse tõusud umbes 3,5 korda suuremad. LUX-Lung 8 patsientidel, kellel esines kõrvalekaldeid ravieelsetes maksafunktsiooni analüüsides, 3. astme ALAT/ASAT aktiivsuse tõuse ei täheldatud (vt lõik 4.8). Patsientidel, kelle maksafunktsioon halveneb, võib osutada vajalikuks annustamise katkestamine (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib GIOTRIFI võtmise ajal raske maksapuudulikkus, tuleb ravi lõpetada.

Seedetrakti perforatsioonid

GIOTRIFIga ravi ajal on 0,2% kõigis randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest teatatud seedetrakti perforatsioonist, sh surmaga lõppenud juhtudest. Enamikul juhtudest seostati seedetrakti perforatsiooni muude teadaolevate riskiteguritega, sh samaaegselt kasutatavad ravimid (nt kortikosteroidid, MSPVR-id või angiogeneesi pärssivad ravimid), anamneesis põhihaigusena seedetrakti haavand, põhihaigusena divertikuloos, vanus või metastaasid soolestikus perforatsioonikohas. Patsientidel, kellel tekib GIOTRIFI võtmise ajal seedetrakti perforatsioon, tuleb ravi alati lõpetada.

Keratiit

Sümptomite, nagu äge või süvenev silmapõletik, pisaravoolus, valgustundlikkus, nägemise hägustumine, silma valu ja/või silma punetuse korral tuleb patsient viivitamatult suunata oftalmoloogi juurde. Kui ultseratiivse keratiidi diagnoos kinnitub, tuleb ravi katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosimisel tuleb hoolikalt hinnata ravi jätkamise võimalikke kasusid ja riske. Seda ravimpreparaati tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis keratiit, haavandiline keratiit või raske kuivsilmsus. Keratiidi ja haavandumise riskitegur on ka kontaktläätsede kasutamine (vt lõik 4.8).

Vasaku vatsakese funktsioon

HER2 inhibeerimisega on seostatud vasaku vatsakese funktsioonihäireid. Olemasolevate kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole alust arvata, et see ravim põhjustaks kõrvaltoimeid südame kontraktiilsusele. Siiski ei ole seda ravimit uuritud ebanormaalse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga (VVVF) ega olulise südamehaiguste anamneesiga patsientidel. Kardiaalsete riskiteguritega ja VVVF-i mõjutada võivate seisunditega patsientidel tuleb kaaluda südame jälgimist, k.a VVVF-i hindamist enne ravi ja ravi ajal. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal asjakohased kardiaalsed nähud/sümptomid, tuleb kaaluda südame jälgimist, k.a VVVF-i hindamist.

Patsientidel, kelle väljutusfraktsioon jääb alla raviasutuses kehtestatud normi alampiiri, tuleb kaaluda kardioloogi konsultatsioonile saatmist ja ka ravi katkestamist või lõpetamist.

Koostoimed P-glükoproteiini (P-gp) kaudu

Samaaegne ravi tugevate P-gp indutseerijatega võib vähendada afatiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täieliku laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired (malabsorptsioon), ei tohi seda ravimpreparaati võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed ravimite transporteritega

P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite ja rinnavähi resistentsusvalkude (BCRP) toimed afatiniibile
In vitro uuringud on näidanud, et afatiniib on P-gp ja BCRP substraat. Tugevatoimelise P-gp ja BCRP inhibiitori ritonaviiri (200 mg kaks korda päevas 3 päeva jooksul) manustamisel 1 tund enne GIOTRIFI 20 mg ühekordset annust suurenes afatiniibi kontsentratsioon 48% ($AUC_{0-\infty}$) ja 39% (maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max})). Vastupidiselt oli ritonaviiri samaaegsel manustamisel või manustamisel 6 tundi pärast 40 mg GIOTRIFI manustamist afatiniibi suhteline biosaadavus 119% ($AUC_{0-\infty}$) ja 104% (C_{max}) ning vastavalt 111% ($AUC_{0-\infty}$) ja 105% (C_{max}). Seega on soovitatav manustada tugevatoimelisi P-gp inhibiitoreid (muu hulgas ritonaviir, tsüklosporiin A, ketokonasool, intrakonasool, erütromütsiin, verapamiil, kinidiin, takrolimus, nelfinaviir, sakvinaviir ja amiodaroon) GIOTRIFist 6 või 12 tundi eraldiseisvalt (vt lõik 4.2).

P-gp indutseerijate toimed afatiniibile

Eelravi rifampitsiiniga (600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul), mis on P-gp tugev indutseerija, vähendas afatiniibi plasmakontsentratsiooni 34% ($AUC_{0-\infty}$) ja 22% (C_{max}) pärast GIOTRIFI 40 mg ühekordse annuse manustamist. Tugevatoimelised P-gp indutseerijad (muu hulgas rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal või naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võivad vähendada plasmataset (vt lõik 4.4).

Afatiniibi toimed P-gp substraatidele

In vitro andmete põhjal on afatiniib P-gp mõõdukas inhibiitor. Siiski peetakse kliiniliste andmete alusel ebatõenäoliseks, et GIOTRIFI ravi põhjustab muude P-gp substraatide plasmakontsentratsiooni muutusi.

Koostoimed BCRP kaudu

In vitro uuringud viitasid, et afatiniib on transporteri BCRP substraat ja inhibiitor. Afatiniib võib suurendada suukaudselt manustatud BCRP substraatide (muu hulgas rosuvastatiin ja sulfasalasiin) biosaadavust.

Toidu toime afatiniibile

Kõrge rasvasisaldusega toidu koosmanustamine GIOTRIFiga vähendas afatiniibi kontsentratsiooni oluliselt, vähenedes C_{max} põhjal ligikaudu 50% ja $AUC_{0-\infty}$ põhjal ligikaudu 39%. Seda ravimpreparaati tuleb manustada ilma toiduta (vt lõik 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Ettevaatusabinõuna tuleb rasestumisvõimelistel naistel soovitada vältida rasestumist GIOTRIFiga ravi saamise ajal. Ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust tuleb rakendada piisavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Kõigil EGFRi vastu suunatud ravimpreparaatidel on potentsiaal kahjustada loodet. Loomkatsed afatiniibiga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Loomuuringud ei ole näidanud teratogeensuse sümptomite teket kuni emaslooma surmavate annusteni, kaasa arvatud. Kõrvaltoimed tekkisid ainult toksiliste annuste juures. Siiski olid loomadel saavutatud süsteemsed kontsentratsioonid kas sarnases vahemikus või patsientidel täheldatutest madalamal tasemel (vt lõik 5.3.)

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Seetõttu pole risk inimestele teada. Kasutamisel raseduse ajal või kui patsient rasestub GIOTRIFI kasutamise ajal või peale kasutamist, peab patsienti teavitama potentsiaalsest ohust lootele.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud, et afatiniib eritub rinnapiimaga (vt lõik 5.3). Selle alusel on tõenäoline, et afatiniib eritub inimese rinnapiimaga. Riski imikutele ei saa välistada. Emadel tuleb soovitada vältida rinnaga toitmist selle ravimpreparaadi võtmise ajal.

Fertiilsus

Afatiniibiga pole inimestel fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Saadaolevad mittekliinilised toksikoloogia andmed on näidanud kõrgemate annuste korral toimeid reproduktiivselunditele. Seetõttu ei saa välistada selle ravimpreparaadi kõrvaltoimet inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GIOTRIFil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ravi ajal on mõnedel patsientidel (vt lõik 4.8) teatatud okulaarsetest kõrvaltoimetest (konjunktiviit, kuivsilmsus, keratiit), mis võivad mõjutada patsientide autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete tüübid olid üldiselt seotud afatiniibi epidermaalset kasvufaktori retseptorit (EGFR) inhibeeriva toimega. Ravimi kõrvaltoimete kokkuvõtet vaata tabelist 2. Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus ja nahaga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4), kuid ka stomatiit ja paronühhia (vt lisaks tabelid 3, 4 ja 5). Üldiselt kaasnes annuse vähendamisega (vt lõik 4.2) sagedaste kõrvaltoimete esinemissageduse langus.

Üks kord päevas manustatava 40 mg GIOTRIFiga ravitud patsientidel oli annuse vähendamine ravimi kõrvaltoimete tõttu vajalik 57%-l LUX-Lung 3 uuringus osalenud patsientidest ja 25%-l LUX-Lung 8 uuringus osalenud patsientidest. Ravi lõpetamise sagedus selliste kõrvaltoimete nagu kõhulahtisus ja lööve/akne tõttu oli vastavalt 1,3% ja 0% LUX-Lung 3 uuringus ning 3,8% ja 2,0% LUX-Lung 8 uuringus.

IKH sarnastest kõrvaltoimetest teatati 0,7%-l afatiniibravi saanud patsientidest. On registreeritud bulloosseid, villilisi ja eksfoliatiivseid nahakahjustusi, sh harva esinevaid Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile viitavaid juhte, ehkki neil juhtudel esinesid võimalikud teised põhjused (vt lõik 4.4).

Tabelina loetletud kõrvaltoimed

Tabelis 2 on kokku võetud ravimi kõrvaltoimete sagedused, mida täheldati NSCLC uuringutes ja turuletulekujärgselt patsientidel, kes said GIOTRIFi igapäevaseid annuseid 40 mg või 50 mg monoterapiana.

Ravimi kõrvaltoimete sageduse järgi rühmitamiseks on kasutatud järgmisi termineid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Ravimi kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduskategooria järgi

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Paronühhia ¹	Tsüstiit		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isu vähenemine	Dehüdratsioon Hüpokaleemia		
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia		
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus	Keratiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Rinorröa	Interstitsiaalne kopsuhaigus	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Stomatiit ² Iiveldus Oksendamine	Düspepsia Keeliit	Pankreatiit Seedetrakti perforatsioon	
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi tõus Aspartaadi aminotransferaasi tõus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ³ Akneformne dermatiit ⁴ Sügelus ⁵ Kuiv nahk ⁶	Palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom Küünte häired ⁸		Stevensi-Johnsoni sündroom ⁷ Toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁷
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Püreeksia		
Uuringud		Kaalu langus		

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsioone, küünealuseid infektsioone

² Hõlmab stomatiiti, aftooset stomatiiti, limaskesta põletikku, suu haavandumist, suu limaskesta erosiooni, limaskesta erosiooni, limaskesta haavandumine

³ Hõlmab rühma soovitatavaid termineid lööbe kohta

⁴ Hõlmab aknet, pustulaarset aknet, akneformset dermatiiti

⁵ Hõlmab sügelust, generaliseerunud sügelust

⁶ Hõlmab kuiva nahka, lõhenenud nahka

⁷ Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal

⁸ Hõlmab küünte häireid, onühhoolüüsi, küünte toksilisust, onühhoklaasi, küünte sissekasvamist, küünte armistumist, onühhomadeesi, küünte värvimuutust, küünte düstroofiat, küünte mügardumist ja onühhogrüfoosi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed GIOTRIFiga ravitud patsientidel, mis esinesid uuringutes LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 7 vähemalt 10% patsientidest, on kokku võetud Riikliku Vähiinstituudi toksilisuse üldiste kriteeriumite (NCI-CTC) astme järgi tabelites 3 ja 4.

Tabel 3: Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed uuringus LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/päevas) N=229			Pemetrekseed/ Tsisplatiin N=111		
	Mistahes aste	3	4	Mistahes aste	3	4
MedDRA soovitatav termin	%	%	%	%	%	%
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Paronühhia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Isu vähenemine	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>						
Ninaverejooks	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatiit ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Keiliit	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneformne dermatiit ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Kuiv nahk ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Sügelus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Uuringud</i>						
Kaalu langus	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsioone, küünealuseid infektsioone

² Hõlmab stomatiiti, aftoosset stomatiiti, limaskestast põletikku, suu haavandumist, suu limaskestast erosiooni, limaskestast erosiooni, limaskestast haavandumine

³ Hõlmab rühma soovitatavaid termineid lööbe kohta

⁴ Hõlmab aknet, pustulaarset aknet, akneformset dermatiiti

⁵ Hõlmab kuiva nahka, lõhenenud nahka

⁶ Hõlmab sügelust, generaliseerunud sügelust

Tabel 4: Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed uuringus LUX–Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/päevas) N=160			Gefitinib N=159		
	Mistahes aste	3	4	Mistahes aste	3	4
NCI-CTC aste	%	%	%	%	%	%
MedDRA eelistermin	%	%	%	%	%	%
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Paronühhia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Tsüstiit ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Isu vähenemine	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hüpokaleemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>						
Nohu ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Ninaverejooks	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatiit ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Iiveldus	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Oksendamine	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Düspepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>						
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Kuiv nahk	32,5	0	0	39,6	0	0
Kihelus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneformne dermatiit ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Palavik	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Uuringud</i>						
Kaalu langus	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsioone, küünealuseid infektsioone

² Hõlmab tsüstiiti, kuseteede infektsiooni

³ Hõlmab hüpokaleemiat, kaaliumisisalduse langust veres

⁴ Hõlmab nohu, ninapõletikku

⁵ Hõlmab stomatiiti, aftooset stomatiiti, limaskestast põletikku, suu haavandumist, suu limaskestast erosiooni

⁶ Hõlmab rühma eelistermineid lööbe kohta

⁷ Hõlmab kihelust, generaliseerunud kihelust

⁸ Hõlmab akneformset dermatiiti, aknet

Maksafunktsiooni häired

Patsientidel, kes said 40 mg GIOTRIFi, täheldati maksafunktsiooni analüüsides kõrvalkaldeid (k.a ALT ja AST tõusu). Need tõusud olid peamiselt mööduvad ja ei viinud ravi lõpetamiseni. 2. astme (> 2,5 kuni 5,0 korda normi ülemisest piirist (ULN)) ALT tõus esines < 8%-l selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidest. 3. astme (> 5,0 kuni 20,0 korda ULNist) tõus esines < 4%-l GIOTRIFiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed GIOTRIFiga ravitud patsientidel, mis esinesid uuringus LUX-Lung 8 vähemalt 10% patsientidest, on kokku võetud *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) toksilisuse üldiste kriteeriumite astme järgi tabelis 5.

Tabel 5: Väga sageli esinenud kõrvaltoimed uuringus LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/ööpäevas) N=392			Erlotiniib N=395		
	Mis tahes raskusaste	3	4	Mis tahes raskusaste	3	4
NCI-CTC raskusaste						
MedDRA soovitatav termin	%	%	%	%	%	%
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Paronühhia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Isu vähenemine	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatiit ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Iiveldus	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneformne dermatiit ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Esinemissagedus mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoimetega patsientidel

¹ Sh paronühhia, küüneinfektsioon, küüneümbrise infektsioon

² Sh stomatiit, aftoosne stomatiit, limaskesta põletik, haavandid suus, suu limaskesta erosioon, limaskesta erosioon, limaskesta haavandid

³ Sh lööвете rühma eelisterminid

⁴ Sh akne, pustuloosne akne, akneformne dermatiit

Maksafunktsiooni häired

Patsientidel, kes said 40 mg GIOTRIFi, täheldati maksafunktsiooni analüüsides kõrvalkaldeid (k.a ALT ja AST tõusu). Need tõusud olid peamiselt mööduvad ja ei vajanud ravi lõpetamist. ALAT aktiivsuse 2. astme tõusu esines 1%-l ja 3. astme tõusu 0,8%-l GIOTRIFiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Suurim afatiniibi annus, mida on I faasi kliinilistes uuringutes piiratud arvul patsientidel uuritud, on 160 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul ja 100 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. Neil annustel täheldatud kõrvaltoimed olid peamiselt dermatoloogilised (lööve/akne) ja gastrointestinaalsed (eriti kõhulahtisus). Üleannustamine 2 tervel täiskasvanul, kes manustasid kumbki 360 mg afatiniibi (osana eri ravimite manustamisest), viis ravimi kõrvaltoimetenähtude nagu iiveldus, oksendamine, asteenia, peapööritus, peavalu, kõhuvalu ja amülaasi taseme tõus (< 1,5 korda ULNist). Mõlemad uuritavad taastasid neist kõrvaltoimetest.

Ravi

GIOTRIFi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise kahtlusel tuleb ravi selle ravimiga peatada ja alustada toetavat ravi.

Vastaval näidustusel võib imendumata afatiniibi väljutada oksendamise või maoloputuse abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE13.

Toimemehhanism

Afatiniib on tugev selektiivne pöördumatu ErbB-perekonna türosiinkinaaside blokaator. Afatiniib seondub kovalentselt ja blokeerib pöördumatult signaalide edastamise kõigilt homo- ja heterodimeeridelt, mille moodustavad ErbB-perekonna liikmed EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4.

Farmakodünaamilised toimed

Hälbeline ErbB signaal, mille on vallandanud retseptori mutatsioonid ja/või amplifikatsioon ja/või retseptori ligandi liigne ekspressioon, soodustab pahaloomulist fenotüüpi. EGFR-i mutatsioon põhjustab selgelt eristuva molekulaarse alatüübiga kopsuvähi tekke.

ErbB raja deregulatsiooniga mittekliinilistes haigusmudelites blokeerib afatiniib ainsa ainea efektiivselt ErbB retseptori signaalid, mille tulemuseks on kasvaja kasvu pärssimine või kasvaja regressioon. Mittekliinilistes ja kliinilistes tingimustes on afatiniibravile eriti tundlikud NSCLC kasvajakasvud sagedaste aktiveerivate EGFR mutatsioonidega (Del 19, L858R) ja vähem sagedaste EGFR mutatsioonidega eksonites 18 (G719X) ja 21 (L861Q). Piiratud mittekliiniline ja/või kliiniline toime tuvastati NSCLC kasvajakasvudele, mille eksonis 20 olid insertioonimutatsioonid.

Teise T790M mutatsiooni omandamine on omandatud afatiniibiresistentsuse peamine mehhanism ning T790M sisaldavate alleelide koopiaarv korreleerub resistentsuse määraga *in vitro*. T790M mutatsiooni esineb afatiniibravialguse haiguse progresseerumise korral ligikaudu 50% patsientide tuumorites, mis puhul võib järgmise valiku raviks kaaluda T790M mutatsioonile suunatud EGFR-i türosiinkinaasi inhibiitoreid. Prekliiniliselt on viidatud afatiniibiresistentsuse muudele võimalikele mehhanismidele ning kliiniliselt on täheldatud MET geeni amplifikatsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

GIOTRIF EGFR mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientidel

LUX-Lung 3

Esimese rea ravina hinnati GIOTRIFi efektiivsust ja ohutust EGFRi mutatsioonidele positiivselt lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLCga (staadium IIIB või IV) patsientidel globaalses randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus. Patsiente skriiniti 29 erineva EGFRi mutatsiooni olemasolu suhtes, kasutades polümeraasi ahelreaktsioonil (PCR) põhinevat meetodit (TheraScreen[®] : EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Patsiendid randomiseeriti (suhtega 2:1) rühmadesse, kes said kas 40 mg GIOTRIFi üks kord ööpäevas või kuni 6 tsükli pemetrekseedi/tsisplatiini.

Randomiseeritud patsientidest 65% olid naised, vanuse mediaan oli 61 aastat, uuringueelne ECOG sooritusvõime oli 0 (39%) või 1 (61%), 26% olid valged ja 72% aasia rassist. 89% patsientidest olid sagedased EGFR-i mutatsioonid (Del 19 või L858R).

Esmane tulemusnäitaja oli sõltumatu hinnangu alusel saadav progressioonivaba elulemus (PFS). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldelulemus ja objektiivse ravivastuse määr. Analüüsijärgne ajavahemik – 14. novembril 2013 – oli PFS-i analüüsijärgse seisukohast olulisi sündmusi, see tähendab tsentraalse sõltumatu hinnangu kohaselt kas haiguse progresseerumise või patsiendi surma juhtusid esinenud afatiniibi rühmas 176 patsiendil (76,5%) ja keemiaravi rühmas 70 patsiendil (60,9%). Efektiivsuse tulemused on esitatud joonisel 1 ning tabelites 6 ja 7.

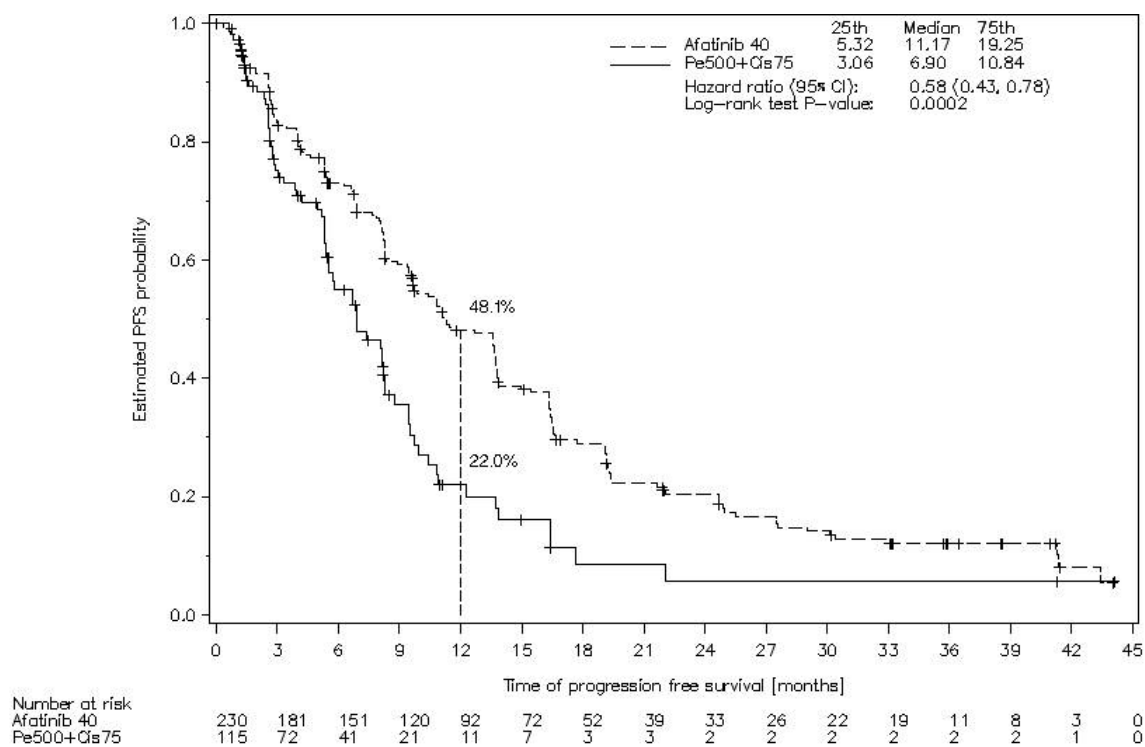
LUX-Lung 6

GIOTRIFI efektiivsust ja ohutust hinnati EGFR-i mutatsioonidega, lokaalselt levinud või metastaatilise kopsu adenokartsinoomiga (staadium IIIB/IV) Aasia patsientidel mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. Sarnaselt uuringuga LUX-Lung 3 kasutati varem NSCLC tõttu ravi mittesaanud patsientidel EGFR-i mutatsioonide skriinimist mutatsioonikomplektiga TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Randomiseeritud patsientidest 65% olid naised, vanuse mediaan oli 58 aastat ning kõik patsiendid olid aasia rassist. Sagedaste EGFR-i mutatsioonidega patsiendid moodustasid 89% patsiendipopulatsioonist.

Esmane tulemusnäitaja oli tsentraalse sõltumatu hinnangu alusel saadav PFS. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldelulemus ja objektiivse ravivastuse määr.

Mõlemas uuringus näidati GIOTRIFiga ravitud EGFR-i mutatsiooniga patsientidel olulist PFS-i paranemist võrreldes keemiaraviga. Efektiivsuse tulemused on kokkuvõtlikult esitatud joonisel 1 (LUX-Lung 3) ning tabelites 6 ja 7 (LUX-Lung 3 ja 6). Tabelis 7 on esitatud kahe sagedama EGFR-i mutatsiooniga – Del 19 ja L858R – patsientide alarühmade tulemused.

Joonis 1: Kaplan-Meieri kõver sõltumatu hinnangu alusel saadud PFS puhul ravirühmade järgi uuringus LUX-Lung 3 (üldpopulatsioon)



Tabel 6: Efektiivsuse tulemused, GIOTRIF vs pemetrekseed/tsisplatiin (LUX-Lung 3) ja GIOTRIF vs gemtsitabiin/tsisplatiin (LUX-Lung 6) (sõltumatu hinnang)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemtsitabiin/ tsisplatiin (N=122)
Progressioonivaba elulemus Kuud (mediaan)	11,2	6,9	11,0	5,6
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	0,58 (0,43...0,78)		0,28 (0,20...0,39)	
p-väärtus ¹	0,0002		< 0,0001	
1 aasta PFS-i osakaal	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Objektiivse ravivastuse määr (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Šansside suhe (OR) (95%CI)	4,80 (2,89...8,08)		7,57 (4,52...12,68)	
p-väärtus ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Üldelulemus (OS) Kuud (mediaan)	28,2	28,2	23,1	23,5
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	0,88 (0,66...1,17)		0,93 (0,72...1,22)	
p-väärtus ¹	0,3850		0,6137	

¹ Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFS-i/OS-i kohta; logistilisel regressioonianalüüsil põhinev p-väärtus objektiivse ravivastuse määra kohta

² CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus

Tabel 7: GIOTRIF vs pemetreksed/tsisplatiin (LUX-Lung 3) ja GIOTRIF vs gemtsitabiin/tsisplatiin (LUX-Lung 6) uuringutes saadud PFS-i ja OS-i tulemused eelnevalt määratletud EGFR-i mutatsioonidega (Del 19 ja L858R) patsientide alarühmades (sõltumatu hinnang).

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemtsitabiin/ tsisplatiin (N=62)
Progressioonivaba elulemus Kuud (mediaan)	13,8	5,6	13,1	5,6
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	0,26 (0,17...0,42)		0,20 (0,13...0,33)	
p-väärtus ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Üldelulemus (OS) Kuud (mediaan)	33,3	21,1	31,4	18,4
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	0,54 (0,36...0,79)		0,64 (0,44...0,94)	
p-väärtus ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemtsitabiin/ tsisplatiin (N=46)
Progressioonivaba elulemus Kuud (mediaan)	10,8	8,1	9,6	5,6
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	0,75 (0,48...1,19)		0,31 (0,19...0,52)	
p-väärtus ¹	0,2191		< 0,0001	
Üldelulemus (OS) Kuud (mediaan)	27,6	40,3	19,6	24,3
Riskitiheduste suhe (HR) (95%CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-väärtus ¹	0,2919		0,3432	

¹ Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFS-i/OS-i kohta

Eelnevalt määratletud sagedaste mutatsioonidega (Del 19 ja L858R kombinatsioon) patsientide alarühmades oli GIOTRIFi ja keemiaravi korral PFS-i mediaan uuringus LUX-Lung 3 vastavalt 13,6 kuud vs 6,9 kuud (HR 0,48; 95% CI 0,35-0,66; p<0,0001; N=307) ja uuringus LUX-Lung 6 vastavalt 11,0 kuud vs 5,6 kuud (HR 0,24; 95% CI 0,17-0,35; p<0,0001; N=324).

PFS paremusega kaasnes haigusega seotud sümptomite paranemine ja pikenes aeg halvenemiseni (vt tabel 8). Keskmised aja jooksul mõõdetud skoorid üldise elukvaliteedi, globaalse tervises seisundi ning füüsilise funktsioneerimise, kohustuste täitmise ning kognitiivse, sotsiaalse ja emotsionaalse funktsioneerimise osas olid GIOTRIFi korral oluliselt paremad.

Tabel 8: Tulemused sümptomite osas, GIOTRIF vs keemiaravi LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 6 uuringutes (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Köha	Düspnoe	Valu
Paranenud patsientide % ^a	67% vs. 60%; p=0,2133	65% vs. 50%; p=0,0078	60% vs. 48%; p=0,0427
Mediaanaeg halvenemiseni (kuud) ^{a,b}	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Köha	Düspnoe	Valu
Paranenud patsientide % ^a	76% vs. 55%; p=0,0003	71% vs. 48%; p<0,0001	65% vs. 47%; p=0,0017
Mediaanaeg halvenemiseni (kuud) ^{a,b}	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p<0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a väärtused on esitatud GIOTRIF vs. keemiaravi kohta; p-väärtus põhineb logistilisel regressioonanalüüsil

^b stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus halvenemiseni kulunud aja kohta

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 oli üheharuline II faasi uuring 129 EGFR TKI-naivsetel patsientidel, kellel oli EGFR-i mutatsioonidega IIIB või IV staadiumi kopsu adenokartsinoom. Patsiendid kaasati uuringusse esmaselt (N=61) või teiseselt (N=68) (st pärast 1 varasema kemoterapia ravirežiimi ebaõnnestumist). 61 esmaravina ravitud patsiendil oli sõltumatu hinnangu kohaselt kinnitatud ORR 65,6% ja DCR (*disease control rate*) 86,9%. PFS mediaan oli sõltumatu hinnangu kohaselt 12 kuud. Efektiivsus oli sarnaselt kõrge patsiendirühmas, kes olid saanud varasemat kemoterapiat (N=68; ORR 57,4%; mediaan PFS sõltumatu hinnangu kohaselt 8 kuud). Uuendatud keskmine üldelulemus esmaravi ja teisese ravi korral oli vastavalt 31,7 kuud ja 23,6 kuud.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 on randomiseeritud globaalne avatud IIB faasi uuring, kus uuritakse GIOTRIF-i efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise, EGFR-i mutatsioonidega kopsu adenokartsinoomiga (IIIB või IV staadium) patsientide esmavalikuravina. Patsiente uuriti aktiveerivate EGFR-i mutatsioonide (Del 19 ja/või L858R) tuvastamiseks TheraScreen® EGFR RGQ PCR (Qiagen Manchester Ltd) komplektide abil. Patsiendid (N=319) randomiseeriti (1:1) saama GIOTRIF®-i 40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (N=160) või gefitiniibi 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (N=159). Randomiseerimise stratifitseerimisel lähtuti EGFR-i mutatsiooni esinemisest (Del 19, L858R) ja ajumetastaaside olemasolust (jah, ei).

Randomiseeritud patsientidest 62% olid naissoost, vanuse mediaan oli 63 eluaastat, 16% patsientidest olid ajumetastaasid, ravieelne sooritusvõime ECOG-i skaalal oli 0 (31%) või 1 (69%), 57% olid asiaadid ja 43% mitte-asiaadid. Patsientide EGFR-i mutatsiooniga kasvajaaproov liigitati kas ekson 19 deletsioonide (58%) või ekson 21 L858R asendustena (42%).

Võrdväärsete esmaste tulemusnäitajate hulka kuulusid PFS (sõltumatu hinnang) ja OS. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid ORR ja DCR. EGFR-i mutatsioonidega patsientidel paranesid PFS ja ORR GIOTRIF-i mõjul märkimisväärselt võrreldes gefitiniibiga. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 9.

Tabel 9: GIOTRIFi vs. gefitiniibi efektiivsusnäitajad (uuring LUX–Lung 7), mis põhinevad esmaanalüüsi tulemustel seisuga august 2015.

	GIOTRIF (N=160)	Gefitiniib (N=159)	Riskisuhe (HR/OR) (95%CI) p-väärtus²
PFS-i mediaan (kuudes), üldine uuringupopulatsioon	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57...0,95) 0,0165
PFS-i määr 18 kuu möödumisel	27%	15%	
PFS-i määr 24 kuu möödumisel	18%	8%	
OS-i mediaan (kuudes)¹, üldine uuringupopulatsioon	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Elus 18 kuu möödumisel	71%	67%	
Elus 24 kuu möödumisel	61%	51%	
Objektiivse ravivastuse määr (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹OS-i tulemused põhinevad esmasel OS-i analüüsil seisuga aprill 2016; kõrvaltoimete esinemissagedused olid GIOTRIFi ja gefitiniibi rühmades vastavalt 109 (68,1%) ja 117 (73,6%).

²PFS/OS p-väärtus tugineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil; objektiivse ravivastuse määra p-väärtus tugineb stratifitseeritud logistilisel regressioonil.

³CR=täielik ravivastus (*complete response*); PR=osaline ravivastus (*partial response*)

Del 19 mutatsioonidega ja L858R mutatsioonidega patsientide PFS riskitiheduste suhe oli afatiniibi vs. gefitiniibi puhul vastavalt 0,76% (95% CI [0,55; 1,06]; p=0,1071) ja 0,71 (95% CI [0,47; 1,06]; p=0,0856).

GIOTRIFi efektiivsuse analüüs EGFR-i vastu varem TKI-ravi mittesaanud patsientidel, kellel on aeg-ajalt esinevate EGFR-i mutatsioonidega tuumorid (LUX-Lung 2, 3 ja 6)

Kolmes GIOTRIFi prospektiivses, tuumori genotüüpiseerimisega kliinilises uuringus (III faasi uuringud LUX-Lung 3 ja 6 ning ühe ravirühmaga II faasi uuring LUX-Lung 2) analüüsiti koondandmeid 75-lt varem TKI-ravi mittesaanud patsiendilt, kellel oli kaugelearenenud (IIIb...IV staadium) kopsu adenokartsinoom aeg-ajalt esinevate EGFR-i mutatsioonidega, mida määratleti kui kõiki mutatsioone peale Del 19 ja L858R mutatsioonide. Patsiente raviti GIOTRIFi annusega 40 mg (kõigis kolmes uuringus) või annusega 50 mg (LUX-Lung 2) suukaudselt üks kord ööpäevas.

Tuumoritega patsientidel, kellel on G719X (N = 18), L861Q (N = 16) või S768I (N = 8) asendusmutatsioonid, oli kinnitatud ORR vastavalt 72,2%, 56,3% või 75,0% ja ravivastuse mediaankestus vastavalt 13,2 kuud, 12,9 kuud ja 26,3 kuud.

Tuumoritega patsientidel (N = 23), kellel on ekson 20 insertioonid, olid kinnitatud ORR 8,7% ja ravivastuse mediaankestus 7,1 kuud. *De novo* T790M mutatsioonidega tuumoritega patsientidel (N = 14) oli kinnitatud ORR 14,3% ja ravivastuse mediaankestus 8,3 kuud.

GIOTRIF lamerakulise histoloogiaga NSCLC ravis

GIOTRIFi kui teise valiku ravi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud, lamerakulise histoloogiaga NSCLC-ga patsientidel uuriti randomiseeritud avatud globaalses III faasi uuringus LUX-Lung 8. Patsiendid, kes said esmavalikuna vähemalt 4 tsükli plaatinapõhist ravi, randomiseeriti seejärel suhtes 1:1 saama kas GIOTRIFi annuses 40 mg/ööpäevas või erlotiniibi annuses 150 mg/ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni. Randomiseerimine stratifitseeriti rasside kaupa (ida-aasialased vs. mitte-ida-aasialased). Esmane tulemusnäitaja oli PFS, teisene tulemusnäitaja OS. Muude teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid veel ORR, DCR, muutus kasvaja mõõtmetes ja HRQOL. 795-st randomiseeritud patsiendist suurem osa olid mehed (84%), valgenahalised (73%), praegused või endised suitsetajad (95%) ravieelse sooritusvõimega ECOG 1 (67%) ja ECOG 0 (33%).

Erlotiniibiga võrreldes parendas teise valiku ravimina manustatud GIOTRIF märkimisväärselt lamerakulise NSCLC-ga patsientide PFS-i ja OS-i. Tulemusnäitajad OS-i esmase analüüsi ajal, kuhu kaasati kõik randomiseeritud patsiendid, on toodud joonisel 2 ja tabelis 10.

Tabel 10: GIOTRIF vs. erlotiniib tulemusnäitajad uuringus LUX-Lung 8, mis põhinevad OS-i esmasel analüüsil, kuhu kaasati kõik randomiseeritud patsiendid

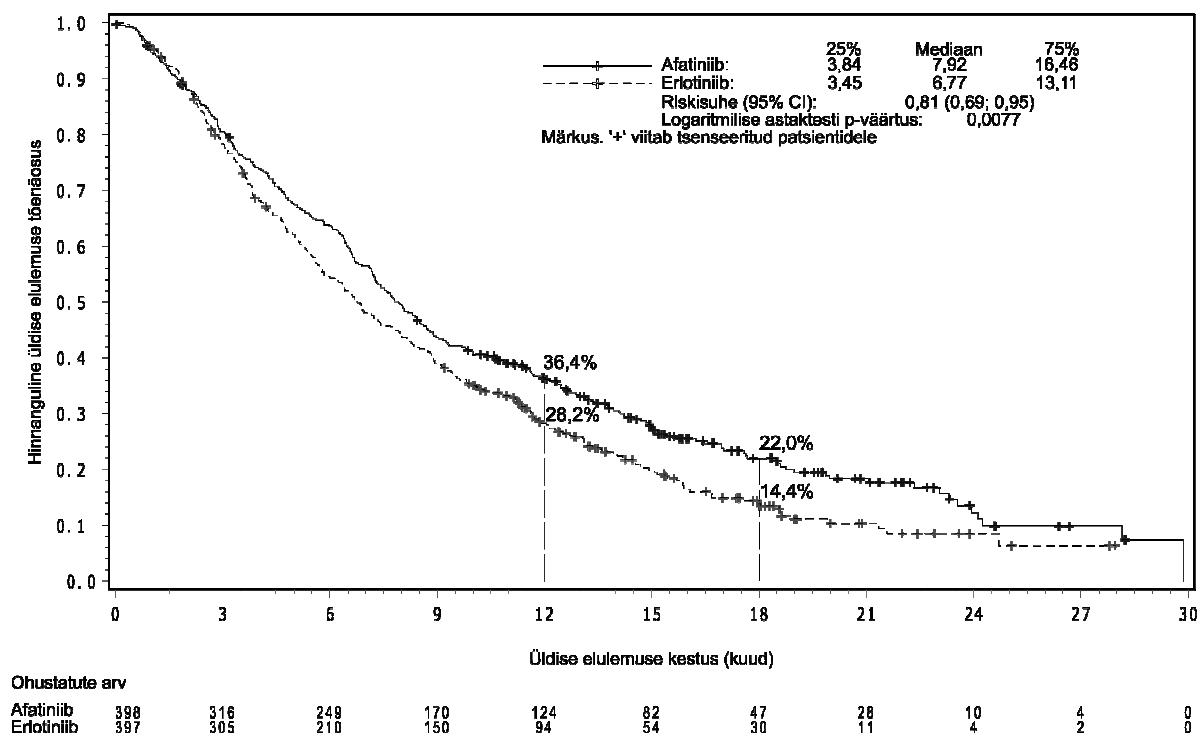
	GIOTRIF (N=398)	Erlotiniib (N=397)	Riskisuhe/ riskimäär (95% CI)	p-väärtus²
PFS kuudes (mediaan)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS kuudes (mediaan)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Elus 12 kuu möödumisel	36,4%	28,2%		
Elus 18 kuu möödumisel	22,0%	14,4%		
Objektiivse ravivastuse määr (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Ravivastuse kestus kuudes (mediaan)	7,29	3,71		

¹CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus

²Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFS-i/OS-i kohta; logistilisel regressioonanalüüsil põhinev p-väärtus objektiivse ravivastuse määra kohta

Üldise elulemuse riskisuhe patsientidel vanuses < 65 aastat oli 0,68 (95% CI 0,55; 0,85) ning 65-aastastel ja vanematel patsientidel 0,95 (95% CI 0,76; 1,19).

Joonis 2: OS-i Kaplani-Meieri kõver uuringu LUX- Lung 8 ravirühmade lõikes



PFS-i parenemisega kaasnes haigusega seotud sümptomite leevenemine ning haiguse süvenemise viibimine (vt tabel 11).

Tabel 11: Sümptomite esinemine GIOTRIF vs. erlotiniibi kasutamisel uuringus LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 ja QLQ-LC13)

	Köha	Düspnoe	Valu
Paranenud patsientide %^{a, c}	43% vs. 35%; p=0,0294	51% vs. 44%; p=0,0605	40% vs. 39%; p=0,7752
Haiguse süvenemise viibimine (kuudes)^{b, c}	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p=0,8690

^a väärtused GIOTRIF vs. erlotiniib, p-väärtus tugineb logistilisel regressioonil

^b haiguse süvenemisele kulunud aja p-väärtus tugineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

^c p-väärtuseid ei kohandatud mitmekordseks võrdluseks

Efektiivsus EGFR-negatiivsete kasvajat puhul ei ole tõestatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selle ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta NSCLC näidustuste korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast GIOTRIFi suukaudset manustamist mõõdeti afatiniibi C_{max} ligikadu 2–5 tundi pärast annustamist. $C_{max,1}$ ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused tõusid proportsionaalselt veidi enam GIOTRIFi annuste vahemikus 20 mg kuni 50 mg. Afatiniibi süsteemne kontsentratsioon langes 50% võrra (C_{max}) ja 39%

võrra ($AUC_{0-\infty}$), kui ravimit manustati koos kõrge rasvasisaldusega toiduga, võrreldes manustamisega tühja kõhu korral. Eri kasvajatüüpidega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud populatsiooni farmakokineetiliste andmete alusel mõõdeti $AUC_{\tau,ss}$ keskmine langus 26%, kui söögikord oli 3 tundi enne või 1 tund pärast GIOTRIFI manustamist. Seetõttu ei tohi süüa vähemalt 3 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast GIOTRIFI võtmist (vt lõik 4.2 ja 4.5).

Jaotumine

Afatiniibi *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Afatiniib seondub valkudega nii mittekovalentselt (traditsiooniline seondumine) kui kovalentselt.

Biotransformatsioon

Ensüümide poolt katalüüsitud metaboolsetel reaktsioonidel on afatiniibi metabolismis *in vivo* ebaoluline roll. Afatiniibi peamised ringlevad metaboliidid olid kovalentsed seondumised valkudega.

Eritumine

Inimestel toimub afatiniibi eritumine peamiselt väljaheitega. Pärast 15 mg afatiniibi suukaudse lahuse manustamist eritus 85,4% annusest väljaheitega ja 4,3% uriiniga. Lähteaine afatiniib moodustas eritunud annusest 88%. Afatiniibi eritumise efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 37 tundi. Seega saavutati afatiniibi tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast afatiniibi mitme annuse manustamist 8 päeva jooksul, mis viis 2,77-kordse ($AUC_{0-\infty}$) ja 2,11-kordse kuhjumiseni (C_{max}). Patsientidel, keda raviti afatiniibiga kauem kui 6 kuud, oli hinnanguline lõplik poolväärtusaeg 344 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Neerude kaudu eritatakse vähem kui 5% afatiniibi üksikannusest. Afatiniibi ekspositsiooni neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel võrreldi pärast GIOTRIFI 40 mg üksikannuse manustamist. Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($n = 8$; eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; lähtuvalt Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] valemist) oli ekspositsioon 101% (C_{max}) ja 122% (AUC_{0-tz}) tervete vabatahtlikega võrreldes. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($n = 8$; eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²; lähtuvalt MDRD valemist) oli ekspositsioon 122% (C_{max}) ja 150% (AUC_{0-tz}) tervete vabatahtlikega võrreldes. Selle uuringu ja mitmesuguste kasvajatüüpidega patsientidega tehtud kliinilistest uuringutest saadud andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste alusel järeldati, et algannuse kohandamine ei ole kerge (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ega raske (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik, kuid raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente peab jälgima (vt alljärgnevat lõiku „Populatsiooni farmakokineetiline analüüs eripopulatsioonides“ ja lõiku 4.2). Patsientidel, kelle eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² või kes saavad dialüüsravi, ei ole GIOTRIFI uuritud.

Maksapuudulikkus

Afatiniib elimineeritakse peamiselt sapi/väljaheitega eritumise teel. Kerge (Child Pugh' klass A) ja mõõduka (Child Pugh' klass B) maksapuudulikkusega patsientidel oli plasmatase pärast GIOTRIFI 50 mg ühekordse annuse manustamist sarnane tervete vabatahtlikega. See vastab eri kasvajatüüpidega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud populatsiooni farmakokineetiliste andmetele (vt lõik „Populatsiooni farmakokineetiline analüüs eripopulatsioonides“ allpool). Esialgse annuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel pole vajalik (vt lõik 4.2). Afatiniibi farmakokineetikat pole uuritud raske (Child Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs eripopulatsioonides

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viidi läbi 927 vähihaigel patsiendil (764 NSCLCga), kes said GIOTRIFI monoterapiat. Esialgse annuse kohandamist ei peetud vajalikuks ühegi järgmiste testitud näitajate korral.

Vanus

Vanusel ei leitud olevat olulist mõju (vahemikus: 28 eluaastat–87 eluaastat) afatiniibi

farmakokineetikale.

Kehakaal

Plasmatase ($AUC_{\tau,ss}$) suurenes 42 kg kaaluval patsiendil 26% (2,5.protsentiil) ja vähenes 95 kg kaaluval patsiendil 22% (97,5.protsentiil), võrreldes 62 kg kaaluva patsiendiga (kehakaalude mediaan patsientide üldpopulatsioonis).

Sugu

Naissoost patsientide plasmatase ($AUC_{\tau,ss}$, kehakaalu järgi korrigeeritud) oli 15% kõrgem kui meessoost patsientidel.

Rass

Rassil ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel afatiniibi farmakokineetikale mõju (patsiendid kuulusid aasia, valge ja musta rassi rühmadesse). Andmed musta rassi rühmade kohta olid piiratud.

Neerupuudulikkus

Afatiniibi kontsentratsioon suurenes kreatiini kliirensi (CrCL, arvutatud Cockcroft Gaulti järgi) vähenemisel mõõdukalt, st patsiendil, kelle CrCL oli 60 või 30 mL/min, suurenes afatiniibi $AUC_{\tau,ss}$ vastavalt 13% ja 42%, ja patsiendil, kelle CrCL oli 90 või 120 mL/min, vähenes $AUC_{\tau,ss}$ vastavalt 6% ja 20%, võrreldes patsiendiga, kelle CrCL oli 79 ml/min (CrCL mediaan analüüsitud patsientide üldpopulatsioonis).

Maksapuudulikkus

Maksafunktsiooni analüüside alusel tuvastatud kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei esinenud olulisi muutusi afatiniibi plasmakontsentratsioonis. Mõõduka kuni raske maksapuudulikkuse kohta olid andmed piiratud.

Muud patsiendi näitajad / organismisisesed tegurid

Muud patsiendi näitajad / organismisisesed tegurid, mille leiti olevat oluline mõju afatiniibi plasmatasemele, olid järgmised: ECOG sooritusvõime skoor, laktaadi dehüdrogenaasi tasemed, aluselise fosfataasi tasemed ja üldvalk. Nende näitajate üksikuid toimeid ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Suitsetamisel anamneesis, alkoholi tarbimisel (piiratud andmed) või maksametastaaside olemasolul ei olnud olulist mõju afatiniibi farmakokineetikale.

Muu teave ravimite koostoimete kohta

Koostoimed ravimite transpordisüsteemidega

In vitro andmete alusel peetakse ravimite koostoimeid afatiniibiga OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ja OCT3 transporterite inhibeerimise tõttu ebatõenäoliseks.

Koostoimed tsütokroom P450 (CYP) ensüümidega

Inimesel omavad ensüüm-katalüüsitud metaboolsed reaktsioonid afatiniibi metabolismis tähtsusetut rolli. Afatiniibi annusest ligikaudu 2% metaboliseerub FMO3 abil ning CYP3A4-st sõltuv N-demetüleerumine oli kvantitatiivseks avastamiseks liiga vähene. Afatiniib ei inhibeerigi ega indutseeri CYP ensüüme. Seega see ravim ei oma tõenäoliselt koostoimeid teiste ravimitega, mis moduleerivad CYP ensüüme või metaboliseeruvad nende abil.

UDP-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) inhibitsiooni toime afatiniibile

In vitro andmete alusel peetakse ravimite koostoimeid afatiniibiga UGT1A1 inhibeerimise tõttu ebatõenäoliseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordsete annuste manustamisel hiirtele ja rottidele leiti, et afatiniibi ägeda toksilise reaktsiooni tekitamise potentsiaal on madal. Suukaudsetes korduvate annustega uuringutes kuni 26 nädala jooksul

rottidel või 52 nädala jooksul minisigadel toimus afatiniib peamiselt nahale (nahamuutused, epiteeli atroofia ja follikuliit rottidel), seedetraktile (kõhulahtisus, mao limaskesta erosioonid, epiteeli atroofia rottidel ja minisigadel) ning neerudele (papillaarne nekroos rottidel). Leiust sõltuvalt tekkisid need muutused kontsentratsioonidel, mis olid kliiniliselt olulisest tasemest madalamad, nendega samal tasemel või neist kõrgemad. Lisaks täheldati mõlema liigi korral eri elundites farmakodünaamiliselt vahendatud epiteeli atroofiat.

Reproduktiivne toksilisus

Toimemehhanismi alusel on kõigil EGFRile suunatud ravimpreparaatidel, k.a GIOTRIFil, loote kahjustamise potentsiaal. Afatiniibiga läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringud ei näidanud teratogeensust. Vastav süsteemne (AUC) oli patsientidel mõõdetud tasemetest kas veidi kõrgem (rottidel 2,2 korda) või madalam (küülikutel 0,3 korda).

Rottidele laktatsiooni 11. päeval suukaudselt manustatud radiomärgistatud afatiniib eritus emasloomade rinnapiimaga.

Fertiilsuse uuringus isas- ja emasrottidel kuni maksimaalse tolereeritud annuseni ei leitud olulist toimet fertiilsusele. Süsteemne (AUC₀₋₂₄) isas- ja emasrottidel jäi patsientidel mõõdetud vahemikku või sellest madalamale (vastavalt 1,3 ja 0,51 korda). Uuringus rottidel kuni maksimaalse tolereeritud annuseni ei leitud olulist toimet pre-/postnataalsele arengule. Emasrottidel saadud kõrgeim süsteemne ekspositsioon (AUC₀₋₂₄) oli patsientidel mõõdetust väiksem (0,23 korda).

Fototoksilisus

In vitro 3T3 analüüs näitas, et afatiniib võib olla potentsiaalselt fototoksiline.

Kantserogeensus

GIOTRIFiga pole kantserogeensusu uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Krospovidoon (tüüp A)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Polüsorbaat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Polüsorbaat 80 (E433)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-/PVDC perforeeritud üheannuseline blister. Iga blister on pakendatud koos kuivatusaine kotikesega lamineeritud alumiiniumkotti ning sisaldab 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendid suurusega 7 x 1, 14 x 1 või 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 20 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg afatiniibi (dimaleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ALUMIINIUMKOTT 20 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatininibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER-
VÕIRIBAPAKENDIL**

PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 20 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 20 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 30 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg afatiniibi (dimaleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ALUMIINIUMKOTT 30 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatininibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 30 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 30 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 40 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg afatiniibi (dimaleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ALUMIINIUMKOTT 40 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatininibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 40 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 40 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 50 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg afatiniibi (dimaleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ALUMIINIUMKOTT 50 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatininibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 50 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 50 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui mistahes kõrvaltoime muutub tõsiseks või kui tekib käesolevas infolehes mitte nimetatud kõrvaltoime, võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist
3. Kuidas GIOTRIFI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GIOTRIFI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. See toimib, blokeerides kindla valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (sealhulgas EGFR [epidermaalse kasvufaktori retseptor ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides inhibeerib see ravim vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse iseseisva ravina täiskasvanud patsientidel, kel esineb spetsiifilist tüüpi kopsuvähk (mitteväikerakk-kopsuvähk),

- mida tuvastab muudatus (mutatsioon) geenis EGFRi. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem kemoterapia ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- lamerakulist tüüpi vähk juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

Ärge võtke GIOTRIFI

- Kui olete afatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- Kui olete naissoost, kui teie kehakaal on alla 50 kg või kui teil on probleeme neerudega. Kui mõni mainitust kehtib teie puhul, siis jälgib teie arst teid põhjalikumalt, kuna kõrvaltoimed võivad avalduda tugevamini.
- Kui teil on varasemalt olnud kopsude põletikulisi haigusi (interstitsiaalset kopsuhaigust).
- Kui teil on probleeme maksaga. Teie arst võib läbi viia mõned maksafunktsiooni analüüsid. Ravi selle ravimiga pole soovitatav, kui teil on raske maksahaigus.
- Kui teil on varasemalt olnud silmaprobleeme, nagu raske kuivsilmsus, silma eesmise läbipaistva kesta (sarvkesta) põletik või silma välis osa haaravad haavandid või kui te kasutate kontaktläätsi.
- Kui teil on varasemalt olnud probleeme südamega. Teie arst võib pidada vajalikuks teid

põhjalikumalt jälgida.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui selle ravimi võtmise ajal:

- Tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisuse ravimine esimeste sümptomite tekkimisel on oluline.
- Tekib nahalööve. Nahalööbe varane ravimine on oluline.
- Tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik. Need võivad olla kopsude põletikulise haiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) sümptomid, mis võib olla eluohtlik.
- Teil on tugev valu kõhus või soolestikus, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõhu jäikus või puhitus, sest need võivad olla mao- või sooleseina rebendi (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage arstile, kui teil on kunagi olnud seedetrakti haavandid või divertikuloos või kui te saate samaaegset ravi põletikuvastaste ravimitega (MSPVR-id) (kasutatakse valu leevendamiseks ja paistetuse vähendamiseks) või steroide (kasutatakse põletike ja allergiate vastu), sest need võivad riski suurendada.
- Tekib või süveneb äge silmade punetus ja valu, pisaravooluse suurenemine, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus. Te võite vajada viivitamatut ravi.

Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI pole lastel ega noorukitel uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Eriti võivad järgmised ravimid tõsta GIOTRIFI taset veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete riski kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6 tundi (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12 tundi (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) lahus GIOTRIFI manustamisest:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaaviir - kasutatakse erinevat liiki infektsioonide raviks;
- verapamiil, kvinidiin, amiodaroon - kasutatavad südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus - immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad langetada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal - kasutatakse krambihogude raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) - depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin - tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei tea, millal neid ravimeid kasutada, siis küsige seda oma arstilt.

GIOTRIF võib tõsta teiste ravimite taset veres, mille hulka kuuluvad järgmised, kuid mitte ainult need ravimid:

- sulfasalasiin - kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin - kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks.

Teavitage oma arsti enne nende ravimite koos GIOTRIFiga võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Selle ravimi kasutamise ajal peate vältima rasestumist. Kui te olete viljastumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. See on vajalik seetõttu, et esineb loote kahjustuse risk.

Kui jääte selle ravimi ravi ajal rasedaks, teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst otsustab koos teiega kas ravi jätkata või mitte.

Kui te kavatsete rasestuda pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, siis küsige arstilt nõu, kuna organism ei pruugi olla sellest ravimist täielikult vabanenud.

Imetamine

Ärge selle ravimi võtmise ajal imetage, kuna riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad silmanägemist (nt punetus ja/või ärritus silmas, kuivsilmsus, pisaravoolus, valgustundlikkus) või kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet, on kuni kõrvaltoime kadumiseni (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) soovitatav autojuhtimist ja masinatega töötamist vältida.

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut nimega laktoos. Kui teie arst on öelnud, et teil on mõne suhkrutalumatuse, võtke enne selle ravimi manustamist ühendust oma arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg üks kord päevas.

Teie arst võib annust kohandada (suurendada või vähendada) sõltuvalt sellest, kui hästi te seda ravimit talute.

Millal võtta GIOTRIFi

- Väga oluline on võtta seda ravimit ilma toiduta.
- Võtke seda ravimit vähemalt 1 tund enne söömist, või
- kui olete juba söönud, oodake enne selle ravimi võtmist vähemalt 3 tundi.
- Võtke seda ravimit üks kord päevas alati samal kellaajal. Nii on ravimi võtmist lihtsam meeles pidada.
- Ärge tabletti poolitage, katki näri ega purustage.
- Neelake tablett alla tervelt koos klaasi karboniseerimata veega.

GIOTRIFi võetakse suu kaudu. Kui teil on tableti neelamisega raskusi, lahustage see klaasis karboniseerimata vees. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb vette asetada ilma seda purustamata ja seejärel kuni 15 minuti jooksul aeg-ajalt segada, kuni tablett lahustub väga väikesteks osakesteks. Jooge vedelik kohe ära. Seejärel täitke klaas uuesti veega ja jooge tühjaks, et tagada kogu ravimi sissevõtmine.

Kui te pole võimeline neelama ja teil on gastroom, võib arst soovitada teile ravimi manustamist stoomi kaudu.

Kui te võtate rohkem GIOTRIFi kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga. Teil võib esineda suurem kõrvaltoimete tekkerisk ja arst võib otsustada GIOTRIFiga ravi katkestada ning rakendada toetavat ravi.

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega rohkem kui 8 tundi, võtke vahelejäänud annus niipea, kui meenub.
 - Kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 8 tundi, jätke see annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist tavapärasel aegadel.
- Ärge võtke vahelejäänud annuse tasategemiseks korraga kahekordset annust (korraga kaks tabletti ühe asemel).

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. On oluline, et võtaksite seda ravimit iga päev, niikaua kui arst seda teile välja kirjutab. Kui te ei võta seda ravimit, nagu arst on teile määranud, võib teie vähkkasvaja edasi kasvada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka GIOTRIF põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline all loetletud tõsistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Mõnedel juhtudel võib arst pidada vajalikuks ravi katkestada ja annust vähendada või ravi lõpetada:

- **Kõhulahtisus** (väga sage, võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st).
Üle 2 päeva kestev kõhulahtisus või tugev kõhulahtisus võib viia vedelike kaoni (sage, võib tekkida kuni 1 inimesel 10st), vere kaaliumisisalduse languseni (sage) ja neerufunktsiooni halvenemiseni (sage). Kõhulahtisus on ravitav. Jooge palju vedelikku alates kõhulahtisuse esimeste sümptomite tekkest. Võtke viivitamatult ühendust arstiga ja alustage võimalikult vara sobiva kõhulahtisuse vastase raviga. Kõhulahtisuse vastased ravimid peaksid olema kättesaadavad enne GIOTRIFI manustamise algust.
- **Nahalööve** (väga sage).
Oluline on lööbe varajane ravimine. Lööbe tekkimisel teavitage oma arsti. Kui lööbe ravi ei ole efektiivne ja lööve süveneb (nt kui tekib naha mahakoormine või villid), peate kohe teavitama oma arsti, sest teie arst võib otsustada lõpetada teie ravi GIOTRIFiga. Lööve võib tekkida või süveneda päikesega kokkupuutuvatel nahapindadel. Soovitatav on kanda kaitseriietust ja/või kasutada päikesekreemi.
- **Kopsude põletikuline haigus** (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st) nimega „interstitsiaalne kopsuhaigus”.
Teavitage viivitamatult arsti, kui teil tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik.
- **Silmade ärritus või põletik**.
Võib esineda silmade ärritus või põletik (konjunktiviit/keratokonjunktiviit esineb sageli ja keratiit aeg-ajalt). Teavitage oma arsti, kui teil tekivad või süvenevad ägedad silmasümptomid nagu valu, punetus või kuivsilmsus.

Teavitage oma arsti koheselt, kui märkate endal mõnda ülal loetletud sümptomitest.

Samuti on täheldatud järgmisi muid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st):

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

- isu vähenemine;
- ninaverejooks;
- iiveldus;
- oksendamine;
- sügelus;
- kuiv nahk.

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätelt või jalgadelt;
- suurenenud maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) tase vereanalüüsides;
- põie limaskesta põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunnetus (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kaalu langus;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- kõhunäärmpõletik (pankreatiit)
- rebendi tekkimine mao- või sooleseinas (seedetrakti perforatsioon)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st):

- raskekujuline villide teke või naha koorumine (viitab Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, kotil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

- Toimeaine on afatiniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg afatiniibi (dimaleaadina).
- Muud koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos

(E464), makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüsorbaat 80 (E433).

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollakasvalged ja ümarad. Nende ühele küljele on pressitud kood „T20” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforeeritud üheannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumkotti koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui mistahes kõrvaltoime muutub tõsiseks või kui tekib käesolevas infolehes mitte nimetatud kõrvaltoime, võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist
3. Kuidas GIOTRIFI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GIOTRIFI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. See toimib, blokeerides kindla valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (sealhulgas EGFR [epidermaalse kasvufaktori retseptor ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides inhibeerib see ravim vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse iseseisva ravina täiskasvanud patsientidel, kel esineb spetsiifilist tüüpi kopsuvähk (mitteväikerakk-kopsuvähk),

- mida tuvastab muudatus (mutatsioon) geenis EGFRi. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem kemoterapia ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- lamerakulist tüüpi vähk juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

Ärge võtke GIOTRIFI

- Kui olete afatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui olete naissoost, kui teie kehakaal on alla 50 kg või kui teil on probleeme neerudega. Kui mõni mainitust kehtib teie puhul, siis jälgib teie arst teid põhjalikumalt, kuna kõrvaltoimed võivad avalduda tugevamini.
- Kui teil on varasemalt olnud kopsude põletikulisi haigusi (interstitsiaalset kopsuhaigust).
- Kui teil on probleeme maksaga. Teie arst võib läbi viia mõned maksafunktsiooni analüüsid. Ravi selle ravimiga pole soovitatav, kui teil on raske maksahaigus.
- Kui teil on varasemalt olnud silmaprobleeme, nagu raske kuivsilmsus, silma eesmise läbipaistva kesta (sarvkesta) põletik või silma välis osa haaravad haavandid või kui te kasutate kontaktläätsi.
- Kui teil on varasemalt olnud probleeme südamega. Teie arst võib pidada vajalikuks teid põhjalikumalt jälgida.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui selle ravimi võtmise ajal:

- Tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisuse ravimine esimeste sümptomite tekkimisel on oluline.
- Tekib nahalööve. Nahalööbe varane ravimine on oluline.
- Tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik. Need võivad olla kopsude põletikulise haiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) sümptomid, mis võib olla eluohtlik.
- Teil on tugev valu kõhus või soolestikus, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõhu jäikus või puhitus, sest need võivad olla mao- või sooleseina rebendi (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage arstile, kui teil on kunagi olnud seedetrakti haavandid või divertikuloos või kui te saate samaaegset ravi põletikuvastaste ravimitega (MSPVR-id) (kasutatakse valu leevendamiseks ja paistetuse vähendamiseks) või steroide (kasutatakse põletike ja allergiate vastu), sest need võivad riski suurendada.
- Tekib või süveneb äge silmade punetus ja valu, pisaravooluse suurenemine, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus. Te võite vajada viivitamatut ravi.

Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI pole lastel ega noorukitel uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Eriti võivad järgmised ravimid tõsta GIOTRIFI taset veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete riski kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6 tundi (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12 tundi (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) lahus GIOTRIFI manustamisest:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaaviir - kasutatakse erinevat liiki infektsioonide raviks;
- verapamiil, kvinidiin, amiodaroon - kasutatavad südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus - immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad langetada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal - kasutatakse krampihooegade raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) - depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin - tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei tea, millal neid ravimeid kasutada, siis küsige seda oma arstilt.

GIOTRIF võib tõsta teiste ravimite taset veres, mille hulka kuuluvad järgmised, kuid mitte ainult need ravimid:

- sulfasalasiin - kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin - kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks.

Teavitage oma arsti enne nende ravimite koos GIOTRIFiga võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Selle ravimi kasutamise ajal peate vältima rasestumist. Kui te olete viljastumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. See on vajalik seetõttu, et esineb loote kahjustuse risk.

Kui jääte selle ravimi ravi ajal rasedaks, teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst otsustab koos teiega kas ravi jätkata või mitte.

Kui te kavatsete rasestuda pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, siis küsige arstilt nõu, kuna organism ei pruugi olla sellest ravimist täielikult vabanenud.

Imetamine

Ärge selle ravimi võtmise ajal imetage, kuna riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad silmanägemist (nt punetus ja/või ärritus silmas, kuivsilmsus, pisaravoolus, valgustundlikkus) või kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet, on kuni kõrvaltoime kadumiseni (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) soovitatav autojuhtimist ja masinatega töötamist vältida.

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut nimega laktoos. Kui teie arst on öelnud, et teil on mõne suhkrutalumatus, võtke enne selle ravimi manustamist ühendust oma arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg üks kord päevas.

Teie arst võib annust kohandada (suurendada või vähendada) sõltuvalt sellest, kui hästi te seda ravimit talute.

Millal võtta GIOTRIFi

- Väga oluline on võtta seda ravimit ilma toiduta.
- Võtke seda ravimit vähemalt 1 tund enne söömist, või
- kui olete juba söönud, oodake enne selle ravimi võtmist vähemalt 3 tundi.
- Võtke seda ravimit üks kord päevas alati samal kellaajal. Nii on ravimi võtmist lihtsam meeles pidada.
- Ärge tabletti poolitage, katki närige ega purustage.
- Neelake tablett alla tervelt koos klaasi karboniseerimata veega.

GIOTRIFi võetakse suu kaudu. Kui teil on tableti neelamisega raskusi, lahustage see klaasis karboniseerimata vees. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb vette asetada ilma seda purustamata ja seejärel kuni 15 minuti jooksul aeg-ajalt segada, kuni tablett lahustub väga väikesteks osakesteks. Jooge vedelik kohe ära. Seejärel täitke klaas uuesti veega ja jooge tühjaks, et tagada kogu ravimi sissevõtmine.

Kui te pole võimeline neelama ja teil on gastroom, võib arst soovitada teile ravimi manustamist stoomi kaudu.

Kui te võtate rohkem GIOTRIFi kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga. Teil võib esineda suurem kõrvaltoimete tekkerisk ja arst võib otsustada GIOTRIFiga ravi katkestada ning rakendada toetavat ravi.

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega rohkem kui 8 tundi, võtke vahelejäänud annus niipea, kui meenub.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 8 tundi, jätkake see annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist tavapärasel aegadel.

Ärge võtke vahelejäänud annuse tasategemiseks korraga kahekordset annust (korraga kaks tabletti ühe asemel).

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. On oluline, et võtaksite seda ravimit iga päev, niikaua kui arst seda teile välja kirjutab. Kui te ei võta seda ravimit, nagu arst on teile määranud, võib teie vähkkasvaja edasi kasvada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka GIOTRIF põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline all loetletud tõsistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Mõnedel juhtudel võib arst pidada vajalikuks ravi katkestada ja annust vähendada või ravi lõpetada:

- **Kõhulahtisus** (väga sage, võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st).
Üle 2 päeva kestev kõhulahtisus või tugev kõhulahtisus võib viia vedelike kaoni (sage, võib tekkida kuni 1 inimesel 10st), vere kaaliumisisalduse languseni (sage) ja neerufunktsiooni halvenemiseni (sage). Kõhulahtisus on ravitav. Jooge palju vedelikku alates kõhulahtisuse esimeste sümptomite tekkest. Võtke viivitamatult ühendust arstiga ja alustage võimalikult vara sobiva kõhulahtisuse vastase raviga. Kõhulahtisuse vastased ravimid peaksid olema kättesaadavad enne GIOTRIFI manustamise algust.
- **Nahalööve** (väga sage).
Oluline on lööbe varajane ravimine. Lööbe tekkimisel teavitage oma arsti. Kui lööbe ravi ei ole efektiivne ja lööve süveneb (nt kui tekib naha mahakoormine või villid), peate kohe teavitama oma arsti, sest teie arst võib otsustada lõpetada teie ravi GIOTRIFiga. Lööve võib tekkida või süveneda päikesega kokkupuutuvatel nahapindadel. Soovitatav on kanda kaitseriietust ja/või kasutada päikesekreemi.
- **Kopsude põletikuline haigus** (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st) nimega „interstitsiaalne kopsuhaigus”.
Teavitage viivitamatult arsti, kui teil tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik.
- **Silmade ärritus või põletik**
Võib esineda silmade ärritus või põletik (konjunktiviit/keratokonjunktiviit esineb sageli ja keratiit aeg-ajalt). Teavitage oma arsti, kui teil tekivad või süvenevad ägedad silmasümptomid nagu valu, punetus või kuivsilmsus.

Teavitage oma arsti koheselt, kui märkate endal mõnda ülal loetletud sümptomitest.

Samuti on täheldatud järgmisi muid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st):

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

- isu vähenemine;
- ninaverejooks;
- iiveldus;
- oksendamine;
- sügelus;
- kuiv nahk.

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätelt või jalgadelt;
- suurenenud maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) tase vereanalüüsides;
- põie limaskesta põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunnetus (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kaalu langus;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- kõhunäärmepõletik (pankreatiit)
- rebendi tekkimine mao- või sooleseinas (seedetrakti perforatsioon)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st):

- raskekujuline villide teke või naha koorumine (viitab Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, kotil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

- Toimeaine on afatiniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg afatiniibi (dimaleaadina).
- Muud koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos

(E464), makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüsorbaat 80 (E433), indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk.

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumesinised ja ümarad. Nende ühele küljele on pressitud kood „T30” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforeeritud üheannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumkotti koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui mistahes kõrvaltoime muutub tõsiseks või kui tekib käesolevas infolehes mitte nimetatud kõrvaltoime, võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist
3. Kuidas GIOTRIFI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GIOTRIFI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. See toimib, blokeerides kindla valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (sealhulgas EGFR [epidermaalse kasvufaktori retseptor ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides inhibeerib see ravim vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse iseseisva ravina täiskasvanud patsientidel, kel esineb spetsiifilist tüüpi kopsuvähk (mitteväikerakk-kopsuvähk),

- mida tuvastab muudatus (mutatsioon) geenis EGFRi. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem kemoterapia ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- lamerakulist tüüpi vähk juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

Ärge võtke GIOTRIFI

- Kui olete afatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui olete naissoost, kui teie kehakaal on alla 50 kg või kui teil on probleeme neerudega. Kui mõni mainitust kehtib teie puhul, siis jälgib teie arst teid põhjalikumalt, kuna kõrvaltoimed võivad avalduda tugevamini.
- Kui teil on varasemalt olnud kopsude põletikulisi haigusi (interstitsiaalset kopsuhaigust).
- Kui teil on probleeme maksaga. Teie arst võib läbi viia mõned maksafunktsiooni analüüsid. Ravi selle ravimiga pole soovitatav, kui teil on raske maksahaigus.
- Kui teil on varasemalt olnud silmaprobleeme, nagu raske kuivsilmsus, silma eesmise läbipaistva kesta (sarvkesta) põletik või silma välis osa haaravad haavandid või kui te kasutate kontaktläätsi.
- Kui teil on varasemalt olnud probleeme südamega. Teie arst võib pidada vajalikuks teid põhjalikumalt jälgida.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui selle ravimi võtmise ajal:

- Tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisuse ravimine esimeste sümptomite tekkimisel on oluline.
- Tekib nahalööve. Nahalööbe varane ravimine on oluline.
- Tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik. Need võivad olla kopsude põletikulise haiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) sümptomid, mis võib olla eluohtlik.
- Teil on tugev valu kõhus või soolestikus, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõhu jäikus või puhitus, sest need võivad olla mao- või sooleseina rebendi (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage arstile, kui teil on kunagi olnud seedetrakti haavandid või divertikuloos või kui te saate samaaegset ravi põletikuvastaste ravimitega (MSPVR-id) (kasutatakse valu leevendamiseks ja paistetuse vähendamiseks) või steroide (kasutatakse põletike ja allergiate vastu), sest need võivad riski suurendada.
- Tekib või süveneb äge silmade punetus ja valu, pisaravooluse suurenemine, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus. Te võite vajada viivitamatut ravi.

Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI pole lastel ega noorukitel uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Eriti võivad järgmised ravimid tõsta GIOTRIFI taset veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete riski kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6 tundi (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12 tundi (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) lahus GIOTRIFI manustamisest:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaaviir - kasutatakse erinevat liiki infektsioonide raviks;
- verapamiil, kvinidiin, amiodaroon - kasutatavad südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus - immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad langetada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal - kasutatakse krampihooegade raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) - depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin - tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei tea, millal neid ravimeid kasutada, siis küsige seda oma arstilt.

GIOTRIF võib tõsta teiste ravimite taset veres, mille hulka kuuluvad järgmised, kuid mitte ainult need ravimid:

- sulfasalasiin - kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin - kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks.

Teavitage oma arsti enne nende ravimite koos GIOTRIFiga võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Selle ravimi kasutamise ajal peate vältima rasestumist. Kui te olete viljastumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. See on vajalik seetõttu, et esineb loote kahjustuse risk.

Kui jääte selle ravimi ravi ajal rasedaks, teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst otsustab koos teiega kas ravi jätkata või mitte.

Kui te kavatsete rasestuda pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, siis küsige arstilt nõu, kuna organism ei pruugi olla sellest ravimist täielikult vabanenud.

Imetamine

Ärge selle ravimi võtmise ajal imetage, kuna riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad silmanägemist (nt punetus ja/või ärritus silmas, kuivsilmsus, pisaravoolus, valgustundlikkus) või kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet, on kuni kõrvaltoime kadumiseni (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) soovitatav autojuhtimist ja masinatega töötamist vältida.

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut nimega laktoos. Kui teie arst on öelnud, et teil on mõne suhkrutalumatus, võtke enne selle ravimi manustamist ühendust oma arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFI võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg üks kord päevas.

Teie arst võib annust kohandada (suurendada või vähendada) sõltuvalt sellest, kui hästi te seda ravimit talute.

Millal võtta GIOTRIFI

- Väga oluline on võtta seda ravimit ilma toiduta.
- Võtke seda ravimit vähemalt 1 tund enne söömist, või
- kui olete juba söönud, oodake enne selle ravimi võtmist vähemalt 3 tundi.
- Võtke seda ravimit üks kord päevas alati samal kellaajal. Nii on ravimi võtmist lihtsam meeles pidada.
- Ärge tabletti poolitage, katki närige ega purustage.
- Neelake tablett alla tervelt koos klaasi karboniseerimata veega.

GIOTRIFI võetakse suu kaudu. Kui teil on tableti neelamisega raskusi, lahustage see klaasis karboniseerimata vees. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb vette asetada ilma seda purustamata ja seejärel kuni 15 minuti jooksul aeg-ajalt segada, kuni tablett lahustub väga väikesteks osakesteks. Jooge vedelik kohe ära. Seejärel täitke klaas uuesti veega ja jooge tühjaks, et tagada kogu ravimi sissevõtmine.

Kui te pole võimeline neelama ja teil on gastroom, võib arst soovitada teile ravimi manustamist stoomi kaudu.

Kui te võtate rohkem GIOTRIFI kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga. Teil võib esineda suurem kõrvaltoimete tekkerisk ja arst võib otsustada GIOTRIFiga ravi katkestada ning rakendada toetavat ravi.

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega rohkem kui 8 tundi, võtke vahelejäänud annus niipea, kui meenub.
 - Kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 8 tundi, jätke see annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist tavapärastel aegadel.
- Ärge võtke vahelejäänud annuse tasategemiseks korraga kahekordset annust (korraga kaks tabletti ühe asemel).

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. On oluline, et võtaksite seda ravimit iga päev, niikaua kui arst seda teile välja kirjutab. Kui te ei võta seda ravimit, nagu arst on teile määranud, võib teie vähkkasvaja edasi kasvada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka GIOTRIF põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline all loetletud tõsistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Mõnedel juhtudel võib arst pidada vajalikuks ravi katkestada ja annust vähendada või ravi lõpetada:

- **Kõhulahtisus** (väga sage, võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st).
Üle 2 päeva kestev kõhulahtisus või tugev kõhulahtisus võib viia vedelike kaoni (sage, võib tekkida kuni 1 inimesel 10st), vere kaaliumisisalduse languseni (sage) ja neerufunktsiooni halvenemiseni (sage). Kõhulahtisus on ravitav. Jooge palju vedelikku alates kõhulahtisuse esimeste sümptomite tekkest. Võtke viivitamatult ühendust arstiga ja alustage võimalikult vara sobiva kõhulahtisuse vastase raviga. Kõhulahtisuse vastased ravimid peaksid olema kättesaadavad enne GIOTRIFI manustamise algust.
- **Nahalööve** (väga sage).
Oluline on lööbe varajane ravimine. Lööbe tekkimisel teavitage oma arsti. Kui lööbe ravi ei ole efektiivne ja lööve süveneb (nt kui tekib naha mahakoormine või villid), peate kohe teavitama oma arsti, sest teie arst võib otsustada lõpetada teie ravi GIOTRIFiga. Lööve võib tekkida või süveneda päikesega kokkupuutuvatel nahapindadel. Soovitatav on kanda kaitseriietust ja/või kasutada päikesekreemi.
- **Kopsude põletikuline haigus** (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st) nimega „interstitsiaalne kopsuhaigus”.
Teavitage viivitamatult arsti, kui teil tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik.
- **Silmade ärritus või põletik**
Võib esineda silmade ärritus või põletik (konjunktiviit/keratokonjunktiviit esineb sageli ja keratiit aeg-ajalt). Teavitage oma arsti, kui teil tekivad või süvenevad ägedad silmasümptomid nagu valu, punetus või kuivsilmsus.

Teavitage oma arsti koheselt, kui märkate endal mõnda ülal loetletud sümptomitest.

Samuti on täheldatud järgmisi muid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st):

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

- isu vähenemine;
- ninaverejooks;
- iiveldus;
- oksendamine;
- sügelus;
- kuiv nahk.

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätelt või jalgadelt;
- suurenenud maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) tase vereanalüüsides;
- põie limaskesta põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunnetus (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kaalu langus;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- kõhunäärmepõletik (pankreatiit)
- rebendi tekkimine mao- või sooleseinas (seedetrakti perforatsioon)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st):

- raskekujuline villide teke või naha koorumine (viitab Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, kotil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

- Toimeaine on afatiniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg afatiniibi (dimaleaadina).
- Muud koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos

(E464), makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüsorbaat 80 (E433), indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk.

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised ja ümarad. Nende ühele küljele on pressitud kood „T40” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforeeritud üheannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumkotti koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui mistahes kõrvaltoime muutub tõsiseks või kui tekib käesolevas infolehes mitte nimetatud kõrvaltoime, võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist
3. Kuidas GIOTRIFI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GIOTRIFI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. See toimib, blokeerides kindla valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (sealhulgas EGFR [epidermaalse kasvufaktori retseptor ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides inhibeerib see ravim vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse iseseisva ravina täiskasvanud patsientidel, kel esineb spetsiifilist tüüpi kopsuvähk (mitteväikerakk-kopsuvähk),

- mida tuvastab muudatus (mutatsioon) geenis EGFRi. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem kemoterapia ei ole olnud küllaldase efektiivsusega
- lamerakulist tüüpi vähk juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

Ärge võtke GIOTRIFI

- Kui olete afatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui olete naissoost, kui teie kehakaal on alla 50 kg või kui teil on probleeme neerudega. Kui mõni mainitust kehtib teie puhul, siis jälgib teie arst teid põhjalikumalt, kuna kõrvaltoimed võivad avalduda tugevamini.
- Kui teil on varasemalt olnud kopsude põletikulisi haigusi (interstitsiaalset kopsuhaigust).
- Kui teil on probleeme maksaga. Teie arst võib läbi viia mõned maksafunktsiooni analüüsid. Ravi selle ravimiga pole soovitatav, kui teil on raske maksahaigus.
- Kui teil on varasemalt olnud silmaprobleeme, nagu raske kuivsilmsus, silma eesmise läbipaistva kesta (sarvkesta) põletik või silma välis osa haaravad haavandid või kui te kasutate kontaktläätsi.
- Kui teil on varasemalt olnud probleeme südamega. Teie arst võib pidada vajalikuks teid põhjalikumalt jälgida.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui selle ravimi võtmise ajal:

- Tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisuse ravimine esimeste sümptomite tekkimisel on oluline.
- Tekib nahalööve. Nahalööbe varane ravimine on oluline.
- Tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik. Need võivad olla kopsude põletikulise haiguse (interstitsiaalse kopsuhaiguse) sümptomid, mis võib olla eluohtlik.
- Teil on tugev valu kõhus või soolestikus, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõhu jäikus või puhitus, sest need võivad olla mao- või sooleseina rebendi (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage arstile, kui teil on kunagi olnud seedetrakti haavandid või divertikuloos või kui te saate samaaegset ravi põletikuvastaste ravimitega (MSPVR-id) (kasutatakse valu leevendamiseks ja paistetuse vähendamiseks) või steroide (kasutatakse põletike ja allergiate vastu), sest need võivad riski suurendada.
- Tekib või süveneb äge silmade punetus ja valu, pisaravooluse suurenemine, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus. Te võite vajada viivitamatut ravi.

Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI pole lastel ega noorukitel uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Eriti võivad järgmised ravimid tõsta GIOTRIFI taset veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete riski kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6 tundi (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12 tundi (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) lahus GIOTRIFI manustamisest:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaaviir - kasutatakse erinevat liiki infektsioonide raviks;
- verapamiil, kvinidiin, amiodaroon - kasutatavad südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus - immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad langetada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal - kasutatakse krampihooegade raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) - depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin - tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei tea, millal neid ravimeid kasutada, siis küsige seda oma arstilt.

GIOTRIF võib tõsta teiste ravimite taset veres, mille hulka kuuluvad järgmised, kuid mitte ainult need ravimid:

- sulfasalasiin - kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin - kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks.

Teavitage oma arsti enne nende ravimite koos GIOTRIFiga võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Selle ravimi kasutamise ajal peate vältima rasestumist. Kui te olete viljastumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. See on vajalik seetõttu, et esineb loote kahjustuse risk.

Kui jääte selle ravimi ravi ajal rasedaks, teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst otsustab koos teiega kas ravi jätkata või mitte.

Kui te kavatsete rasestuda pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, siis küsige arstilt nõu, kuna organism ei pruugi olla sellest ravimist täielikult vabanenud.

Imetamine

Ärge selle ravimi võtmise ajal imetage, kuna riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad silmanägemist (nt punetus ja/või ärritus silmas, kuivsilmsus, pisaravoolus, valgustundlikkus) või kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet, on kuni kõrvaltoime kadumiseni (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) soovitatav autojuhtimist ja masinatega töötamist vältida.

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut nimega laktoos. Kui teie arst on öelnud, et teil on mõne suhkrutalumatus, võtke enne selle ravimi manustamist ühendust oma arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFI võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg üks kord päevas.

Teie arst võib annust kohandada (suurendada või vähendada) sõltuvalt sellest, kui hästi te seda ravimit talute.

Millal võtta GIOTRIFI

- Väga oluline on võtta seda ravimit ilma toiduta.
- Võtke seda ravimit vähemalt 1 tund enne söömist, või
- kui olete juba söönud, oodake enne selle ravimi võtmist vähemalt 3 tundi.
- Võtke seda ravimit üks kord päevas alati samal kellaajal. Nii on ravimi võtmist lihtsam meeles pidada.
- Ärge tabletti poolitage, katki närige ega purustage.
- Neelake tablett alla tervelt koos klaasi karboniseerimata veega.

GIOTRIFI võetakse suu kaudu. Kui teil on tableti neelamisega raskusi, lahustage see klaasis karboniseerimata vees. Muid vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb vette asetada ilma seda purustamata ja seejärel kuni 15 minuti jooksul aeg-ajalt segada, kuni tablett lahustub väga väikesteks osakesteks. Jooge vedelik kohe ära. Seejärel täitke klaas uuesti veega ja jooge tühjaks, et tagada kogu ravimi sissevõtmine.

Kui te pole võimeline neelama ja teil on gastroom, võib arst soovitada teile ravimi manustamist stoomi kaudu.

Kui te võtate rohkem GIOTRIFI kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga. Teil võib esineda suurem kõrvaltoimete tekkerisk ja arst võib otsustada GIOTRIFiga ravi katkestada ning rakendada toetavat ravi.

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega rohkem kui 8 tundi, võtke vahelejäänud annus niipea, kui meenub.
 - Kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 8 tundi, jätke see annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist tavapärastel aegadel.
- Ärge võtke vahelejäänud annuse tasategemiseks korraga kahekordset annust (korraga kaks tabletti ühe asemel).

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. On oluline, et võtaksite seda ravimit iga päev, niikaua kui arst seda teile välja kirjutab. Kui te ei võta seda ravimit, nagu arst on teile määranud, võib teie vähkkasvaja edasi kasvada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka GIOTRIF põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline all loetletud tõsistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Mõnedel juhtudel võib arst pidada vajalikuks ravi katkestada ja annust vähendada või ravi lõpetada:

- **Kõhulahtisus** (väga sage, võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st).
Üle 2 päeva kestev kõhulahtisus või tugev kõhulahtisus võib viia vedelike kaoni (sage, võib tekkida kuni 1 inimesel 10st), vere kaaliumisisalduse languseni (sage) ja neerufunktsiooni halvenemiseni (sage). Kõhulahtisus on ravitav. Jooge palju vedelikku alates kõhulahtisuse esimeste sümptomite tekkest. Võtke viivitamatult ühendust arstiga ja alustage võimalikult vara sobiva kõhulahtisuse vastase raviga. Kõhulahtisuse vastased ravimid peaksid olema kättesaadavad enne GIOTRIFI manustamise algust.
- **Nahalööve** (väga sage).
Oluline on lööbe varajane ravimine. Lööbe tekkimisel teavitage oma arsti. Kui lööbe ravi ei ole efektiivne ja lööve süveneb (nt kui tekib naha mahakoormine või villid), peate kohe teavitama oma arsti, sest teie arst võib otsustada lõpetada teie ravi GIOTRIFiga. Lööve võib tekkida või süveneda päikesega kokkupuutuvatel nahapindadel. Soovitatav on kanda kaitseriietust ja/või kasutada päikesekreemi.
- **Kopsude põletikuline haigus** (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st) nimega „interstitsiaalne kopsuhaigus”.
Teavitage viivitamatult arsti, kui teil tekib või süveneb hingeldus, millele võib lisanduda köha või palavik.
- **Silmade ärritus või põletik**
Võib esineda silmade ärritus või põletik (konjunktiviit/keratokonjunktiviit esineb sageli ja keratiit aeg-ajalt). Teavitage oma arsti, kui teil tekivad või süvenevad ägedad silmasümptomid nagu valu, punetus või kuivsilmsus.

Teavitage oma arsti koheselt, kui märkate endal mõnda ülal loetletud sümptomitest.

Samuti on täheldatud järgmisi muid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10st):

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

- isu vähenemine;
- ninaverejooks;
- iiveldus;
- oksendamine;
- sügelus;
- kuiv nahk.

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätelt või jalgadelt;
- suurenenud maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) tase vereanalüüsides;
- põie limaskestast põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunnetus (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kaalu langus;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- kõhunäärmepõletik (pankreatiit)
- rebendi tekkimine mao- või sooleseinas (seedetrakti perforatsioon)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st):

- raskekujuline villide teke või naha koorumine (viitab Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, kotil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

- Toimeaine on afatiniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg afatiniibi (dimaleaadina).
- Muud koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos

(E464), makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüsorbaat 80 (E433), indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk.

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumesinised ja ovaalsed. Nende ühele küljele on pressitud kood „T50” ja teisele küljele ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforeeritud üheannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumkotti koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.