

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes  
GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes  
GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes  
GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 20 mg afatiniba (dimaleāta veidā) (*afatinibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena apvalkotā tablete satur 118 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 30 mg afatiniba (dimaleāta veidā) (*afatinibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena apvalkotā tablete satur 176 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 40 mg afatiniba (dimaleāta veidā) (*afatinibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena apvalkotā tablete satur 235 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 50 mg afatiniba (dimaleāta veidā) (*afatinibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena apvalkotā tablete satur 294 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

### GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes

Balta līdz iedzeltena, apaļa, abpusēji izliekta apvalkota tablete ar nošķeltām malām un iespiestu kodu "T20" vienā pusē un Boehringer Ingelheim uzņēmuma logotipu otrā pusē.

### GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes

Tumši zila, apaļa, abpusēji izliekta apvalkota tablete ar nošķeltām malām un iespiestu kodu "T30" vienā pusē un Boehringer Ingelheim uzņēmuma logotipu otrā pusē.

### GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zila, apaļa, abpusēji izliekta apvalkota tablete ar nošķeltām malām un iespiestu kodu "T40" vienā pusē un Boehringer Ingelheim uzņēmuma logotipu otrā pusē.

### GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes

Tumši zila, ovāla, abpusēji izliekta apvalkota tablete ar iespiestu kodu "T50" vienā pusē un Boehringer Ingelheim uzņēmuma logotipu otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

GIOTRIF monoterapijas veidā ir indicēts:

- pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar epidermālā augšanas faktora receptora (*EGFR*) TKI, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža (*non-small cell lung cancer* (NSŠPV)) ar aktivētu(-ām) *EGFR* mutāciju(-ām) ārstēšanai;
- pieaugušiem pacientiem lokāli progresējoša vai metastātiska plakanšūnu histoloģijas NSŠPV ārstēšanai gadījumos, kad audzējs progresē platīna preparātu saturošas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GIOTRIF jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

*EGFR* mutācijas statuss jānosaka pirms GIOTRIF terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

Ieteicamā deva ir 40 mg vienreiz dienā.

Šīs zāles jālieto starp ēdienreizēm. Uzturu nedrīkst lietot vismaz 3 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc šo zāļu lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšana ar GIOTRIF jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad pacients to vairs nepanes (skatīt 1. tabulu turpmāk).

#### *Devas palielināšana*

Devas palielināšanu maksimāli līdz 50 mg dienā var apsvērt pacientiem, kuri panes sākuma devu 40 mg dienā (t.i., kuriem nav caurejas, ādas izsitumu, stomatīta un citu *CTCAE* > 1. pakāpes nevēlamu blakusparādību) ārstēšanas pirmā cikla laikā (21 diena *EGFR* mutācijas pozitīva NSŠPV gadījumā un 28 dienas plakanšūnu NSŠPV gadījumā). Devu nedrīkst palielināt nevienam pacientam, kuram tā iepriekš samazināta. Maksimālā dienas deva ir 50 mg.

#### *Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā*

Simptomātiskas nevēlamas blakusparādības (piemēram, smagu/pastāvīgu caureju vai ar ādu saistītas nevēlamas blakusparādības) var veiksmīgi novērst, pārtraucot ārstēšanu uz laiku un samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar GIOTRIF pilnīgi, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Informācija par devas pielāgošanu nevēlamu blakusparādību gadījumā

<i>CTCAE</i> <sup>a</sup> nevēlamas blakusparādības	Ieteicamā deva	
1. vai 2. pakāpe	Terapija nav jāpārtrauc <sup>b</sup>	Deva nav jāpielāgo
2. pakāpe (ilgstoša <sup>c</sup> vai nepanesama nevēlama blakusparādība) vai ≥ 3. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz 0/1. pakāpes sasniegšanai <sup>b</sup>	Atsākt lietošanu, samazinot devu ik pa 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> *NCI* vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji.

<sup>b</sup> Caurejas gadījumā nekavējoties jālieto pretcaurejas līdzekļi (piemēram, loperamīds) un pastāvīgas caurejas gadījumā to lietošana jāturpina līdz vēdera izeja vairs nav mīksta.

<sup>c</sup> Caureja > 48 stundas un/vai izsitumi > 7 dienas.

<sup>d</sup> Ja pacients nepanes 20 mg dienā, jāapsver pastāvīga GIOTRIF lietošanas pārtraukšana.

Ja pacientam akūti rodas vai pastiprinās respiratori simptomi, jāapsver intersticiālas plaušu slimības (IPS) diagnoze un līdz stāvokļa novērtēšanai zāļu lietošana jāpārtrauc. Ja tiek diagnosticēta IPS, GIOTRIF lietošana jāpārtrauc pilnīgi un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Izlaista deva*

Ja izlaista deva, tā jālieto tajā pašā dienā, tiklīdz pacients par to atceras. Tomēr, ja 8 stundu laikā jālieto nākamā plānotā deva, izlaistā deva nav jālieto.

### *P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru lietošana*

Ja nepieciešami P-gp inhibitori, to lietošana jāpielāgo, t.i., laika intervālam starp P-gp inhibitora un Giotrif devas lietošanu jābūt pēc iespējas garākam. Tas nozīmē 6 stundas (ja P-gp inhibitors nozīmēts divreiz dienā) vai 12 stundas (ja P-gp inhibitors nozīmēts vienreiz dienā) pēc Giotrif lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem tika konstatēta pastiprināta afatiniba iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem (aGFĀ 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidēji smagiem (aGFĀ 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai smagiem (aGFĀ 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nieru darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir jākontrolē, un nepanesības gadījumā ir jāpielāgo GIOTRIF deva. Ārstēšana ar GIOTRIF nav ieteicama pacientiem ar aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem afatiniba iedarbība nav būtiski izmainīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo. Šīs zāles nav pētītas pacientiem ar smagiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Ārstēšana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

GIOTRIF nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā NSŠPV indikācijas gadījumā. Klīniskais pētījums pediātriskajiem pacientiem ar citām slimībām neatbalsta bērnu vai pusaudžu ārstēšanu ar GIOTRIF (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte nav pierādīta. Tādēļ bērnu vai pusaudžu ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

### Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselās, uzdzerot ūdeni. Ja veselu tableti norīt nav iespējams, to var disperģēt aptuveni 100 ml negāzēta dzeramā ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Tablete jāieņem ūdenī, nespiežot to, un periodiski 15 minūtes jāapmaisa, līdz tablete ir sadalījusies ļoti sīkās daļiņās. Dispersija jālieto nekavējoties. Glāze jāizskalo ar aptuveni 100 ml ūdens, kas arī ir jāizdzer. Dispersiju var ievadīt arī caur kuņģa zondi.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret afatinību vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### EGFR mutācijas statusa novērtēšana

Novērtējot pacienta EGFR mutācijas statusu, ir svarīgi izvēlēties labi validētu un robustu metodiku, lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem.

#### Caureja

Ārstēšanas laikā ar GIOTRIF ziņots par caureju, tajā skaitā smagu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureja var izraisīt dehidratāciju ar nieru darbības traucējumiem vai bez tiem, kas retos gadījumos ir beigušies letāli. Caureja parasti radās pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā. Trešās pakāpes caureja visbiežāk radās pirmo sešu ārstēšanas nedēļu laikā.

Svarīga ir proaktīva caurejas ārstēšana, kas ietver atbilstošu hidratāciju apvienojumā ar pretcaurejas līdzekļiem, īpaši pirmo sešu ārstēšanas nedēļu laikā, un tā jāsāk, parādoties pirmajām caurejas pazīmēm. Jālieto pretcaurejas līdzekļi (piemēram, loperamīds) un, ja nepieciešams, to deva jāpalielina līdz lielākajai ieteicamajai apstiprinātajai devai. Pretcaurejas līdzekļiem jābūt pacientiem viegli pieejamiem, lai ārstēšanu varētu uzsākt, parādoties pirmajām caurejas pazīmēm, un turpināt, līdz 12 stundas vēdera izeja vairs nav mīksta. Pacientiem ar smagu caureju var būt jāpārtrauc zāļu lietošana uz laiku un jāsamazina deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar GIOTRIF pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas dehidratācija, var būt intravenozi jāievada elektrolīti un šķidrums.

#### Ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem ziņots par izsitumiem/akni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Parasti izsitumi izpaužas kā viegli vai vidēji smagi eritematozi un aknes veida izsitumi, kas var rasties vai pastiprināties saules iedarbībai pakļautās vietās. Pacientiem, kuri ir pakļauti saules iedarbībai, ieteicams valkāt aizsargapģērbu un lietot aizsarglīdzekli pret sauli. Agrīna iejaukšanās (lietojot, piemēram, mīkstinošus līdzekļus, antibiotikas) dermatoloģisku reakciju gadījumā var veicināt GIOTRIF terapijas turpināšanu. Arī pacientiem ar smagām ādas reakcijām uz laiku var būt jāpārtrauc terapija, jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu), jāveic papildu terapeitiska iejaukšanās un jānosūta pie speciālista, kuram ir pieredze šādu dermatoloģisku traucējumu ārstēšanā.

Ziņots par ādas reakcijām ar bullu, pūšļu veidošanos un ādas lobīšanos, tajā skaitā par retiēm Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumiem un toksisko epidermas nekrolīzi. Ja pacientam rodas smagas reakcijas ar bullu, pūšļu veidošanos vai ādas lobīšanos, ārstēšana ar šīm zālēm uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Sieviešu dzimums, samazināta ķermeņa masa un nieru darbības traucējumi

Pacientēm sievietēm, pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu un esošiem nieru darbības traucējumiem novērota izteiktāka afatīnība iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas var paaugstināt nevēlamu blakusparādību, īpaši caurejas, izsitumu/aknes un stomatīta risku. Pacientiem ar šiem riska faktoriem ieteicama rūpīgāka uzraudzība.

#### Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Saņemti ziņojumi par IPS vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām (piemēram, infiltrāciju plaušās, pneimonītu, akūtu respiratorā distresa sindromu, alerģisku alveolītu), arī par letāliem gadījumiem pacientiem, kuri saņem GIOTRIF NSŠPV ārstēšanai. Par IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām ziņots 0,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar GIOTRIF visos klīniskajos pētījumos (tajā skaitā 0,5% pacientu ar  $\geq 3$ . CTCAE pakāpes IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām). Lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē ir IPS, nav pētīta.

Lai izslēgtu IPS, rūpīgi jānovērtē visi pacienti, kuriem akūti sākušies un/vai neizskaidrojami iemeslu dēļ pastiprinājušies plaušu simptomi (elpas trūkums, klepus, drudzis). Kamēr notiek šo simptomu izmeklēšana, ārstēšana ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja tiek diagnosticēta IPS, GIOTRIF lietošana pilnībā jāpārtrauc un nepieciešamības gadījumā jāsāk piemērota ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Smagi aknu darbības traucējumi

Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā mazāk nekā 1% pacientu ziņots par aknu mazspēju, tajā skaitā letāliem gadījumiem. Šiem pacientiem bija tādi jaucējfaktori kā esoša aknu slimība un/vai ar pamata ļaundabīgās slimības progresēšanu saistītas blakusslimības. Pacientiem ar esošu aknu slimību ieteicams periodiski pārbaudīt aknu darbību. Pamatpētījumos 2,4% (LUX-Lung 3) un 1,6% (LUX-Lung 8) pacientu ar normāliem sākotnējiem aknu analīžu rezultātiem, kas ārstēti ar 40 mg dienā, novēroja 3. pakāpes alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos. LUX-Lung 3 pētījumā 3. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās bija aptuveni 3,5 reizes lielāka pacientiem ar patoloģiskiem sākotnējiem aknu analīžu rezultātiem. LUX-Lung 8 pētījumā nebija 3. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās pacientiem ar patoloģiskiem sākotnējiem aknu analīžu rezultātiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem pasliktinās aknu darbība, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem,

kuriem GIOTRIF lietošanas laikā rodas smagi aknu darbības traucējumi, ārstēšana jāpārtrauc.

#### Kuņģa-zarnu trakta perforācijas

Ārstēšanas ar GIOTRIF laikā visos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos kopumā 0,2% pacientu tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju, ieskaitot letālus gadījumus. Vairumā gadījumu kuņģa-zarnu trakta perforācija bija saistīta ar citiem zināmiem riska faktoriem, tostarp vienlaicīgi lietotām zālēm, piemēram, kortikosteroīdiem, NPL vai antiangiogēniem līdzekļiem, kuņģa-zarnu trakta čūlu anamnēzē, divertikulozi kā pamatslimību, vecumu vai zarnu metastāzēm perforācijas vietās. Pacientiem, kuriem GIOTRIF lietošanas laikā rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, ārstēšana ir pilnībā jāpārtrauc.

#### Keratīts

Pacients ar tādiem simptomiem kā akūts acs iekaisums vai tā pastiprināšanās, asarošana, jutība pret gaismu, neskaidra redze, sāpes acī un/vai sarkana acs nekavējoties jānosūta pie oftalmologa. Ja tiek apstiprināta čūlainā keratīta diagnoze, ārstēšana jāpārtrauc uz laiku vai pilnīgi. Ja tiek diagnosticēts keratīts, rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas turpināšanas sniegtie ieguvumi un risks. Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir keratīts, čūlains keratīts vai izteikts acu sausums. Kontaktlēcu lietošana arī ir keratīta un čūlu veidošanās riska faktors (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Sirds kreisā kambara darbība

Sirds kreisā kambara disfunkcija ir saistīta ar HER2 inhibīciju. Pamatojoties uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, nav norāžu, ka šīs zāles izraisa nevēlamu ietekmi uz sirds kontraktilitāti. Tomēr šīs zāles nav pētītas pacientiem ar patoloģisku sirds kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF) vai nozīmīgām sirds slimībām anamnēzē. Pacientiem ar sirds slimību riska faktoriem un tiem, kas slimo ar kādu slimību, kas ietekmē KKIF, jāapsver sirds darbības kontrole, tajā skaitā KKIF novērtēšana pirms ārstēšanas un tās laikā. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas nozīmīgas sirds slimības pazīmes/simptomi, jāapsver sirds darbības kontrole, tajā skaitā KKIF novērtēšana.

Pacientiem, kuriem izsviedes frakcija ir zem iestādes noteiktās normas apakšējās robežas, jāapsver kardiologa konsultācija, kā arī ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai pilnībā.

#### Ar P-glikoproteīnu (P-gp) saistītas mijiedarbības

Vienlaicīga ārstēšana ar spēcīgiem P-gp induktoriem var samazināt afatiniba iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Mijiedarbība ar zāļu transporta sistēmām

##### *P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) inhibitoru ietekme uz afatinibu*

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka afatinibs ir P-gp un BCRP substrāts. Lietojot spēcīgu P-gp un BCRP inhibitoru ritonavīru (200 mg divreiz dienā trīs dienas) 1 stundu pirms vienreizējas GIOTRIF 20 mg devas, afatiniba iedarbība palielinājās par 48% (laukums zem līknes ( $AUC_{0-\infty}$ ) un par 39% (maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ )). Turpretim, ja ritonavīru lietoja vienlaicīgi vai 6 stundas pēc 40 mg GIOTRIF, afatiniba relatīvā biopieejamība bija attiecīgi 119% ( $AUC_{0-\infty}$ ) un 104% ( $C_{max}$ ) un 111% ( $AUC_{0-\infty}$ ) un 105% ( $C_{max}$ ). Tādēļ ieteicams nozīmēt spēcīgus P-gp inhibitorus (tajā skaitā, bet ne tikai, ritonavīrs, ciklosporīns A, ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, verapamils, hinidīns, takrolīms, nelfinavīrs, sakvinavīrs un amiodarons) ievērojot laika intervālu, vēlams 6 vai 12 stundas pēc GIOTRIF (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *P-gp induktoru ietekme uz afatinibu*

Iepriekš veikta ārstēšana ar rifampicīnu (600 mg vienreiz dienā septiņas dienas), spēcīgu P-gp induktoru, afatiniba iedarbību plazmā pēc vienreizējas GIOTRIF 40 mg devas lietošanas samazināja

par 34% ( $AUC_{0-\infty}$ ) un 22% ( $C_{max}$ ). Spēcīgi P-gp induktori (to vidū, bet ne tikai rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var samazināt afatiniba iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Afatiniba ietekme uz P-gp substrātiem*

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, afatinibs ir vidēji spēcīgs P-gp inhibitors. Tomēr, pamatojoties uz klīniskiem datiem, uzskata par maz ticamu, ka GIOTRIF lietošana izraisīs citu P-gp substrātu koncentrācijas plazmā pārmaiņas.

#### *Mijiedarbība ar BCRP*

*In vitro* pētījumi liecināja, ka afatinibs ir transportvielas BCRP substrāts un inhibitors. Afatinibs var palielināt iekšķīgi lietotu BCRP substrātu (to vidū, bet ne tikai rosuvastatīna un sulfasalazīna) biopieejamību.

#### Uztura ietekme uz afatinibu

Lietojot GIOTRIF treknas maltītes laikā, afatiniba iedarbība nozīmīgi samazinājās par aptuveni 50%, vērtējot pēc  $C_{max}$ , un par 39%, vērtējot pēc  $AUC_{0-\infty}$ . Šīs zāles jālieto atsevišķi no uztura (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Piesardzības nolūkā sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā ar GIOTRIF. Terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi.

#### Grūtniecība

Mehāniski visas pret EGFR vērstās zāles var kaitēt auglim.

Afatiniba pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot devas līdz pat mātītes nāvi izraisošam devu līmenim, teratogenitātes pazīmes nekonstatēja. Nevēlamās blakusparādības bija saistītas tikai ar toksiska līmeņa devām. Tomēr dzīvniekiem sasniegtā sistēmiskā iedarbība bija vai nu līdzīgā diapazonā, vai mazāka, nekā novērots pacientiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Tādēļ risks cilvēkam nav zināms. Ja zāles lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība GIOTRIF lietošanas laikā vai pēc tā lietošanas, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina, ka afatinibs izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz to, ir iespējama afatiniba izdalīšanās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Sievietēm jānorāda, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā.

#### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi cilvēkiem ar afatinibu nav veikti. Pieejamie neklīniskie toksikoloģijas dati liecina par ietekmi uz reproduktīvās sistēmas orgāniem, lietojot lielākas devas, tādēļ nevar izslēgt šo zāļu nevēlamu ietekmi uz cilvēka fertilitāti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

GIOTRIF maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā dažiem pacientiem ziņots par acu nevēlamām blakusparādībām (konjunktivītu, acu sausumu, keratītu) (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību veids parasti bija saistīts ar afatiniba darbības mehānismu – *EGFR* inhibīciju. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums redzams 2. tabulā. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija caureja un ar ādu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu), kā arī stomatīts un paronīhija (skatīt arī 3., 4. un 5. tabulu). Kopumā ņemot, samazinot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), samazinājās bieži sastopamo nevēlamo blakusparādību biežums.

Pacientiem, kurus ārstēja ar 40 mg GIOTRIF vienreiz dienā, nevēlamu blakusparādību dēļ devu samazināja 57% pacientu pētījumā LUX-Lung 3 un 25% pacientu pētījumā LUX-Lung 8. Caurejas un izsitumu/aknes dēļ zāļu lietošanu pārtrauca attiecīgi 1,3% un 0% pacientu pētījumā LUX-Lung 3 un 3,8% un 2,0% pacientu pētījumā LUX-Lung 8.

Par IPS līdzīgām nevēlamajām blakusparādībām ziņoja 0,7% ar afatinibu ārstēto pacientu. Ziņots par ādas reakcijām ar bullu, pūšļu veidošanos un ādas lobīšanos, tajā skaitā par retiemi Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem, kaut gan šiem gadījumiem bija iespējama alternatīva etioloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

2. tabulā apkopta informācija par nevēlamo blakusparādību biežumu, kas iegūta visos NSŠPV pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, lietojot 40 mg vai 50 mg GIOTRIF dienā monoterapijas veidā. Nevēlamo blakusparādību biežuma norādīšanai izmantota šāda klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums atbilstoši biežuma grupai

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>
Infekcijas un infestācijas	Paronīhija <sup>1</sup>	Cistīts		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Dehidratācija Hipokaliēmija		
Nervu sistēmas traucējumi		Disgeizija		
Acu bojājumi		Konjunktivīts Sausa acs	Keratīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana	Rinoreja	Intersticiāla plaušu slimība	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Stomatīts <sup>2</sup> Slikta dūša Vemšana	Dispepsija Heilīts	Pankreatīts Kuņģa-zarnu trakta perforācija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis  Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi <sup>3</sup> Aknes veida dermatīts <sup>4</sup> Nieze <sup>5</sup> Sausa āda <sup>6</sup>	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms Nagu bojājumi <sup>8</sup>		Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>7</sup> Toksiskā epidermas



				nekrolīze <sup>7</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru darbības traucējumi/Nieru mazspēja		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Paaugstināta ķermeņa temperatūra		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās		

<sup>1</sup> Ietver paronīhiju, nagu infekciju, naga gultnes infekciju.

<sup>2</sup> Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, gļotādas iekaisumu, čūlas mutes dobumā, mutes gļotādas eroziju, gļotādas eroziju, gļotādas čūlas.

<sup>3</sup> Ietver izsitumu ieteicamo terminu grupu.

<sup>4</sup> Ietver akni, pustulāru akni, aknes veida dermatītu.

<sup>5</sup> Ietver niezi, ģeneralizētu niezi.

<sup>6</sup> Ietver sausu ādu, ādas lobīšanos.

<sup>7</sup> Pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā iegūto pieredzi.

<sup>8</sup> Ietver nagu bojājumus, oniholīzi, nagu toksicitāti, onihoklāzi, nagu iesaģšanu, nagu drupšanu, onihomadēzi, naga krāsas izmaiņas, nagu distrofiju, rievās uz nagiem un onihogrifozi.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības ar GIOTRIF ārstētiem pacientiem, kas radušās vismaz 10% pacientu pētījumos LUX-Lung 3 un LUX-Lung 7, ir apkopotas 3. un 4. tabulā atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*) pakāpei.

3. tabula. Pētījumā LUX-Lung 3 ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības

	GIOTRIF (40 mg dienā) N=229			Pemetrekseds/ cisplatīns N=111		
	Jebkāda pakāpe	3	4	Jebkāda pakāpe	3	4
<i>NCI-CTC pakāpe</i>						
<i>MedDRA ieteicamais termins</i>	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Paronīhija <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Samazināta ēstgriba	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Deguna asiņošana	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatīts <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Heilīts	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Aknes veida dermatīts <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Sausa āda <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Nieze <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Izmeklējumi</i>						
Ķermeņa masas samazināšanās	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Ietver paronīhiju, nagu infekciju, naga gultnes infekciju.

<sup>2</sup> Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, gļotādas iekaisumu, čūlas mutes dobumā, mutes gļotādas eroziju, gļotādas eroziju, gļotādas čūlas.

<sup>3</sup> Ietver izsitumu ieteicamo terminu grupu.

<sup>4</sup> Ietver akni, pustulāru akni, aknes veida dermatītu.

<sup>5</sup> Ietver sausu ādu, ādas lobīšanos.

<sup>6</sup> Ietver niezi, ģeneralizētu niezi.

4. tabula. Pētījumā LUX-Lung 7 ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības

	GIOTRIF (40 mg dienā) N=160			Gefitinibs N=159		
	Jebkura pakāpe	3	4	Jebkura pakāpe	3	4
NCI-CTC pakāpe						
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Paronīhija <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistīts <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Samazināta ēstgriba	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokaliēmija <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Rinoreja <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Deguna asiņošana	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatīts <sup>5</sup>	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Slikta dūša	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vemšana	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsija	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>						
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Sausa āda	32,5	0	0	39,6	0	0
Nieze <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Aknes veida dermatīts <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Izmeklējumi</i>						
Ķermeņa masas samazināšanās	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

<sup>1</sup> Ietver paronīhiju, nagu infekciju, nagu gultnes infekciju.

<sup>2</sup> Ietver cistītu, urīnceļu infekciju.

<sup>3</sup> Ietver hipokaliēmiju, pazeminātu kālija līmeni asinīs.

<sup>4</sup> Ietver rinoreju, deguna iekaisumu.

<sup>5</sup> Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, gļotādas iekaisumu, čūlas mutes dobumā, gļotādas eroziju.

<sup>6</sup> Ietver izsitumu apzīmēšanai ieteicamo terminu grupu.

<sup>7</sup> Ietver niezi, ģeneralizētu niezi.

<sup>8</sup> Ietver aknes veida dermatītu, akni.

#### Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti

Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes (tajā skaitā paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni) novēroja pacientiem, kuri saņem 40 mg GIOTRIF. Šī paaugstināšanās bija galvenokārt īslaicīga un tās dēļ nebija jāpārtrauc zāļu lietošana. 2. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 2,5-5,0 reizes virs normas augšējās robežas (NAR)) radās < 8% ar šīm zālēm ārstēto pacientu. 3. pakāpes (> 5,0-20,0 reizes virs NAR) paaugstināšanās radās < 4% ar GIOTRIF ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības ar GIOTRIF ārstētiem pacientiem, kas radās vismaz 10%

pacientu klīniskajā pētījumā LUX-Lung 8, ir apkopotas 5 tabulā atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo toksicitātes kritēriju (NCI-CTC) pakāpēm ir apkopotas 5. tabulā.

5. tabula. Pētījumā LUX-Lung 8\* ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības

	<b>GIOTRIF (40 mg dienā) N=392</b>			<b>Erlotinibs N=395</b>		
	Jebkura pakāpe	3	4	Jebkura pakāpe	3	4
<i>NCI-CTC pakāpe</i>						
<i>MedDRA ieteicamais termins</i>	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Paronīhija <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Samazināta ēstgriba	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatīts <sup>2</sup>	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Slikta dūša	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Aknes veida dermatīts <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\* Pacienti ar visu cēloņu nevēlamajām blakusparādībām saskaņā ar ziņojumiem.

<sup>1</sup> Ietver paronīhiju, nagu infekciju, nagu gultnes infekciju.

<sup>2</sup> Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, gļotādas iekaisumu, čūlas mutes dobumā, mutes gļotādas eroziju, gļotādas eroziju, gļotādas čūlas.

<sup>3</sup> Ietver izsitumu ieteicamo terminu grupu.

<sup>4</sup> Ietver akni, pustulāru akni, aknes veida dermatītu.

#### Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes

Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes (to vidū arī paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni) novēroja pacientiem, kuri saņēma 40 mg GIOTRIF. Šī paaugstināšanās bija galvenokārt īslaicīga un tās dēļ nebija jāpārtrauc zāļu lietošana. 2. pakāpei atbilstoša ALAT līmeņa paaugstināšanās tika konstatēta 1%, bet 3. pakāpei atbilstoša paaugstināšanās – 0,8% pacientu, kuri tika ārstēti ar GIOTRIF (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

### Simptomi

Lielākā afatiniba deva, kas pētīta ierobežotam skaitam pacientu I fāzes klīniskajos pētījumos, bija 160 mg vienreiz dienā trīs dienas un 100 mg vienreiz dienā divas nedēļas. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot šīs devas, bija galvenokārt dermatoloģiski (izsitumi/akne) un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (īpaši caureja). Pārdozēšana diviem veseliem pusaudžiem, katrs no kuriem bija lietojis 360 mg afatiniba (lietojot vairākas zāles vienlaikus), bija saistīta ar sliktu dūšu, vemšanu, astēniju, reiboni, galvassāpēm, sāpēm vēderā un paaugstinātu amilāzes līmeni (< 1,5 reizes virs NAR). Abiem pusaudžiem šīs nevēlamās blakusparādības izzuda.

### Ārstēšana

Specifiska antidota šo zāļu pārdozēšanas gadījumā nav. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, GIOTRIF lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbalstoša aprūpe.

Ja nepieciešams, neuzsūkušos afatinibu var izvadīt, izraisot vemšanu vai veicot kuņģa skalošanu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EB03.

#### Darbības mehānisms

Afatinibs ir spēcīgs un selektīvs, neatgriezenisks ErbB grupas blokators. Afatinibs kovalenti saistās ar visiem ErbB grupas locekļu *EGFR* (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 un ErbB4 veidotiem homo- un heterodimēriem un neatgriezeniski bloķē to pārvadītos signālus.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Ļaundabīga fenotipa veidošanos nosaka patoloģiska ErbB signālu pārvade, ko izraisa receptoru mutācijas un/vai amplifikācija, un/vai receptoru ligandu pārmērīga ekspresija. *EGFR* mutācija nosaka konkrētu plaušu vēža molekulu apakštipu.

Neklīniskos slimības modeļos ar ErbB ceļa regulācijas traucējumiem afatinibs kā vienīgais līdzeklis efektīvi bloķē ErbB receptoru signālu pārvadi, kas izraisa audzēja augšanas inhibīciju vai audzēja regresiju. NSŠPV audzēji ar bieži sastopamām aktivētām *EGFR* mutācijām (Del 19, L858R) un vairākām retākām *EGFR* mutācijām 18. (G719X) un 21. (L861Q) eksonā ir īpaši jutīgi pret ārstēšanu ar afatinibu neklīniskos un klīniskos apstākļos. Uz NSŠPV audzējiem ar insercijas mutācijām 20. eksonā novēroja ierobežotu neklīnisku un/vai klīnisku iedarbību.

Sekundārās T790M mutācijas iegūšana ir galvenais iegūtās rezistences pret afatinibu mehānisms, un T790M saturošās alēles kopiju skaits šūnā korelē ar rezistences pakāpi *in vitro*. Slimībai progresējot afatiniba lietošanas laikā, T790M mutāciju atklāj aptuveni 50% pacientu audzēju, un šajos gadījumos par vienu no nākamajām ārstēšanas iespējām var apsvērt pret T790M vērstu *EGFR* TKI lietošanu. Preklīniskajos pētījumos ir izteikti pieņēmumi par citiem iespējamiem rezistences pret afatinibu veidošanās mehānismiem, un klīniski ir novērota MET gēnu amplifikācija.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

GIOTRIF lietošana pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ar *EGFR* mutācijām

#### *LUX-Lung 3*

Pirmās izvēles terapijas gadījumā GIOTRIF efektivitāti un drošumu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar *EGFR* mutāciju (IIIB vai IV stadija) vērtēja globālā, randomizētā, daudzcentru atklātā pētījumā. Pacientiem veica skrīningu attiecībā uz 29 dažādām *EGFR* mutācijām, izmantojot uz polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) balstītu metodi (*TheraScreen*<sup>®</sup>: *EGFR29* mutācijas komplekts, *Qiagen Manchester Ltd*). Pacientus randomizēja (2:1) ārstēšanai ar 40 mg GIOTRIF vienreiz dienā vai līdz pat sešiem pemetrekseda/cisplatīna cikliem. No randomizētajiem pacientiem 65% bija sievietes, vecuma mediāna bija 61 gads, sākotnējais *ECOG* funkcionālais stāvoklis bija 0 (39%) vai 1 (61%), 26% bija baltās rases pārstāvji un 72% - aziāti. 89% pacientu bija bieži sastopamas *EGFR* mutācijas (Del 19 vai L858R).

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival; PFS*), ko noteicis neatkarīgs vērtētājs; sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze un objektīvās atbildes reakcijas rādītāji. Analīzes brīdī (2013. gada 14. novembrī) 176 pacientiem (76,5%) afatiniba grupā un 70 pacientiem (60,9%) ķīmijterapijas grupā bija PFS analīzi papildinošs notikums, t.i., slimības progresēšana saskaņā ar neatkarīgu, centralizētu vērtējumu vai iestājusies nāve. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 1. attēlā, kā arī 6. un 7. tabulā.

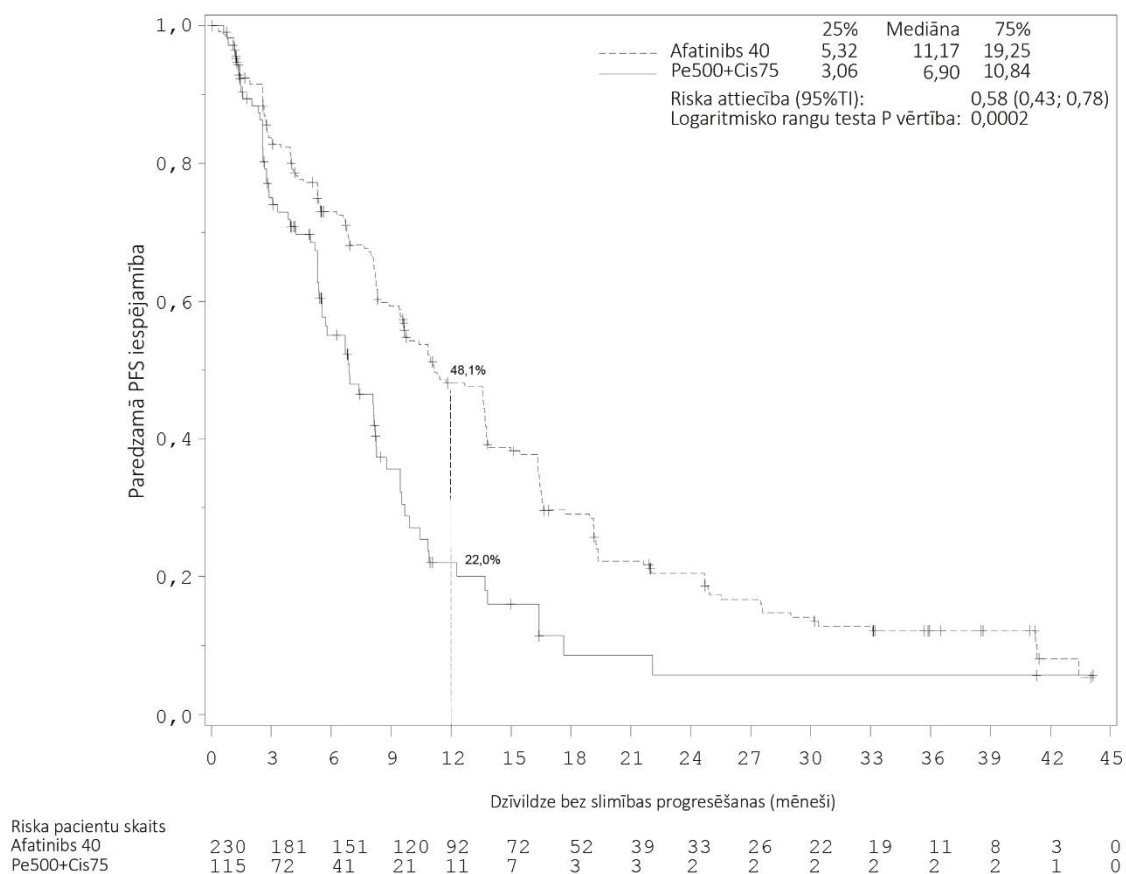
## LUX-Lung 6

GIOTRIF efektivitāti un drošumu Āzijas izcelsmes pacientiem ar IIIB/IV stadijas EGFR mutācijas pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku plaušu adenokarcinomu vērtēja randomizētā, daudzcentru, atklātā pētījumā. Līdzīgi kā LUX-Lung 3, pacientiem ar iepriekš neārstētu NSSPV tika veikts skrīnings, lai atklātu EGFR mutācijas, izmantojot *TheraScreen*<sup>®</sup>: EGFR29 Mutācijas komplektu (Qiagen Manchester Ltd). No randomizētajiem pacientiem 65 % bija sievietes, vecuma mediāna bija 58 gadi, un visi bija Āzijas izcelsmes pacienti. Pacienti ar bieži sastopamām EGFR mutācijām veidoja 89 % no pētījuma populācijas.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar centralizētu, neatkarīgu vērtējumu; sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS) un audzēja objektīvās atbildes reakcijas rādītāji (ORR).

Abos pētījumos atklāja nozīmīgu PFS uzlabošanu pacientiem ar EGFR mutāciju, kuri tika ārstēti ar GIOTRIF, salīdzinājumā ar ķīmijterapiju. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 1. attēlā (LUX-Lung 3), kā arī 6. un 7. tabulā (LUX-Lung 3 un 6). 7. tabulā ir parādīti iznākumi divu bieži sastopamu EGFR mutāciju (Del 19 un L858R) pacientu apakšgrupās.

1. attēls. Neatkarīga vērtējuma PFS Kaplāna-Meijera līkne atbilstoši terapijas grupai LUX-Lung 3 pētījumā (kopējā populācija)



6. tabula. GIOTRIF efektivitātes rezultāti salīdzinājumā ar pemetreksedu/cisplatīnu (LUX-Lung 3), gemcitabīnu/cisplatīnu (LUX-Lung 6) (neatkarīgs pārskats)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemetrekseds/ cisplatīns (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemcitabīns/ cisplatīns (N=122)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši (mediāna)	11,2	6,9	11,0	5,6
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p vērtība <sup>1</sup>	0,0002		< 0,0001	
1 gada PFS rādītājs	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR) <sup>2</sup>	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Krusteniskā attiecība (OR) (95 % TI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p vērtība <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Kopējā dzīvildze (OS) Mēneši (mediāna)	28,2	28,2	23,1	23,5
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p vērtība <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

<sup>1</sup> PFS/OS p vērtība pamatojas uz stratificētu logaritmisko rangu testu; objektīvās atbildes reakcijas rādītāju p vērtības pamatojas uz loģistisko regresiju.

<sup>2</sup> CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*).

7. tabula. GIOTRIF PFS un OS efektivitātes rezultāti salīdzinājumā ar pemetreksedu/cisplatīnu (LUX-Lung 3), gemcitabīnu/cisplatīnu (LUX-Lung 6) iepriekš definētajās EGFR mutāciju apakšgrupās Del 19 un L858R (neatkarīgs pārskats)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	Pemetrekseds/ cisplatīns (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemcitabīns/ cisplatīns (N=62)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši (mediāna)	13,8	5,6	13,1	5,6
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p vērtība <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Kopējā dzīvildze (OS) Mēneši (mediāna)	33,3	21,1	31,4	18,4
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p vērtība <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrekseds/ cisplatīns (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemcitabīns/ cisplatīns (N=46)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši (mediāna)	10,8	8,1	9,6	5,6
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p vērtība <sup>1</sup>	0,2191		< 0,0001	
Kopējā dzīvildze (OS) Mēneši (mediāna)	27,6	40,3	19,6	24,3
Riska attiecība (RA) (95 % TI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p vērtība <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> PFS/OS p vērtības pamatojas uz stratificētu logaritmisko rangu testu

Iepriekš definētajā bieži sastopamo mutāciju (Del 19 un L858R kopā) apakšgrupā GIOTRIF un ķīmijterapijas lietotājiem PFS mediāna bija attiecīgi 13,6 mēneši, salīdzinot ar 6,9 mēnešiem (RA 0,48; 95 % TI 0,35-0,66; p< 0,0001; N=307) pētījumā LUX-Lung 3, un 11,0 mēneši, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem (RA 0,24; 95 % TI 0,17-0,35; p< 0,0001; N=324) pētījumā LUX-Lung 6.

PFS ieguvumu pavadīja ar slimību saistīto simptomu uzlabošanās un laika līdz stāvokļa pasliktinājumam pagarināšanās (skatīt 8. tabulu). Vispārējās dzīves kvalitātes, vispārējā veselības stāvokļa, kā arī fizisko, lomu, kognitīvo, sociālo un emocionālo funkciju novērtējuma vidējais punktu skaits laika gaitā GIOTRIF lietotājiem bija nozīmīgi labāks.

8. tabula. Simptomu iznākumi GIOTRIF lietotājiem, salīdzinot ar ķīmijterapijas lietotājiem, LUX-Lung 3 un LUX-Lung 6 pētījumā (EORTC QLQ-C30 un QLQ-LC13)

	<b>LUX-Lung 3</b>		
	<b>Klepus</b>	<b>Aizdusa</b>	<b>Sāpes</b>
% pacientu ar stāvokļa uzlabošanos <sup>a</sup>	67 %, salīdzinot ar 60 %; p=0,2133	65 %, salīdzinot ar 50 %; p=0,0078	60 %, salīdzinot ar 48 %; p=0,0427
Laika līdz pasliktinājumam pagarināšanās mediāna (mēneši) <sup>a,b</sup>	27,0, salīdzinot ar 8,0 RA 0,60; p=0,0062	10,4, salīdzinot ar 2,9 RA 0,68; p=0,0129	4,2, salīdzinot ar 3,1 RA 0,83; p=0,1882
	<b>LUX-Lung 6</b>		
	<b>Klepus</b>	<b>Aizdusa</b>	<b>Sāpes</b>
% pacientu ar stāvokļa uzlabošanos <sup>a</sup>	76 %, salīdzinot ar 55 %; p=0,0003	71 %, salīdzinot ar 48 %; p<0,0001	65 %, salīdzinot ar 47 %; p=0,0017
Laika līdz pasliktinājumam pagarināšanās mediāna (mēneši) <sup>a,b</sup>	31,1, salīdzinot ar 10,3 RA 0,46; p=0,0001	7,7, salīdzinot ar 1,7 RA 0,53; p<0,0001	6,9, salīdzinot ar 3,4 RA 0,70; p=0,0220

<sup>a</sup> vērtības norādītas GIOTRIF salīdzinājumā ar ķīmijterapiju; p vērtības pamatojas uz loģistisko regresiju

<sup>b</sup> Laika līdz pasliktinājumam pagarināšanās p vērtības pamatojas uz stratificētu logaritmisko rangū testu

#### LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 bija vienas grupas, II fāzes pētījums 129 ar *EGFR* TKI iepriekš neārstētiem pacientiem ar IIIB vai IV stadijas plaušu adenokarcinomu un *EGFR* mutācijām. Pacienti zāles saņēma kā pirmās izvēles (N=61) vai otrās izvēles terapiju (N=68) (t.i., pēc vienas iepriekš neveiksmīgas ķīmijterapijas shēmas). 61 pacientam, ko ārstēja ar pirmās izvēles terapiju, saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu apstiprinātā *ORR* bija 65,6% un *DCR* bija 86,9%. Saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu *PFS* mediāna bija 12,0 mēneši. Pacientu grupā, kuri iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju (N=68; *ORR* 57,4%; *PFS* mediāna 8 mēneši saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu) efektivitāte bija tikpat augsta. Atjauninātā *OS* mediāna pirmās un otrās izvēles terapijas gadījumā bija attiecīgi 31,7 mēneši un 23,6 mēneši.

#### LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 ir randomizēts, vispasaules, atklāts IIb fāzes pētījums, kurā tiek pētīta GIOTRIF efektivitāte un drošums pirmās izvēles terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku plaušu adenokarcinomu (IIIB vai IV stadija) ar *EGFR* mutācijām. Lietojot *TheraScreen*<sup>®</sup> *EGFR* *RGQ* *PCR* Kit, Qiagen Manchester Ltd., tika veikts pacientu skrīnings, lai atklātu aktivētu *EGFR* mutācijas (Del 19 un/vai L858R). Pacientus (N=319) randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu GIOTRIF<sup>®</sup> 40 mg iekšķīgi vienreiz dienā (N=160) vai gefitinibu 250 mg iekšķīgi vienreiz dienā (N=159). Randomizācija tika stratificēta pēc *EGFR* mutāciju statusa (Del 19; L858R) un metastāžu esamības galvas smadzenēs (jā; nē).

No randomizētajiem pacientiem 62% bija sievietes, vecuma mediāna bija 63 gadi, 16% pacientu bija metastāzes galvas smadzenēs, sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (31%) vai 1 (69%), 57% bija aziāti, un 43% nebija aziāti. Pacientiem bija audzēja paraugs ar *EGFR* mutāciju, kas klasificēts vai nu kā 19. eksona delēcija (58%), vai arī kā 21. eksona L858R substitūcijas (42%).

Papildu primārie mērķa kritēriji ir *PFS* saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu un *OS*. Sekundārie mērķa kritēriji ir *ORR* un *DCR*. Salīdzinot ar gefitinibu, GIOTRIF būtiski uzlaboja *PFS* un *ORR* pacientiem ar pozitīvām *EGFR* mutācijām. Efektivitātes rādītāji ir apkopoti 9. tabulā.



9. tabula. GIOTRIF un gefitiniba (LUX-Lung 7) efektivitātes rādītāju salīdzinājums, pamatojoties uz primāro analīzi 2015. gada augustā.

	<b>GIOTRIF</b> (N=160)	<b>Gefitinibs</b> (N=159)	<b>Riska attiecība/ Krusteniska attiecība</b> (95% TI) <b>p-vērtība</b> <sup>2</sup>
<b>PFS mediāna (mēneši), kopējā pētījuma populācija</b>	11,0	10,9	RA 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
<b>18 mēnešu PFS rādītājs</b>	27%	15%	
<b>24 mēnešu PFS rādītājs</b>	18%	8%	
<b>OS mediāna(mēneši)<sup>1</sup>, kopējā pētījuma populācija</b>	27,9	24,5	RA 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
<b>Dzīvi pēc 18 mēnešiem</b>	71%	67%	
<b>Dzīvi pēc 24 mēnešiem</b>	61%	51%	
<b>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR)<sup>3</sup></b>	70%	56%	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

<sup>1</sup> OS rādītāji, pamatojoties uz primāro OS analīzi 2016. gada aprīlī, kad notikumu rādītāji bija 109 (68,1%) GIOTRIF grupā un 117 (73,6%) gefitiniba grupā.

<sup>2</sup> PFS/OS p vērtība, pamatojoties uz stratificēto logaritmisko rangu testu; objektīvā atbildes reakcijas rādītāja p vērtība, pamatojoties uz stratificēto loģistisko regresiju.

<sup>3</sup> CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*)

PFS riska attiecība pacientiem ar DEL 19 mutācijām un L858R mutācijām bija 0,76 (95% TI [0,55; 1,06]; p=0,1071) afatiniba grupā un 0,71 (95% TI [0,47; 1,06]; p=0,0856) gefitiniba grupā.

*GIOTRIF efektivitātes analīze pacientiem ar EGFR TKI iepriekš neārstētiem audzējiem, kuros ir retāk sastopamas EGFR mutācijas (LUX-Lung 2, -3 un -6)*

Trijos GIOTRIF klīniskajos pētījumos ar paredzamo audzēju genotipēšanu (3. fāzes pētījumi LUX-Lung 3 un -6 un vienas grupas 2. fāzes pētījums LUX-Lung 2) tika veikta datu analīze par kopumā 75 ar TKI neārstētiem pacientiem ar progresējošām (IIIb–IV stadija) plaušu adenokarcinomām, kurās bija retāk sastopamas EGFR mutācijas, kuras definēja kā visas mutācijas, kas nav Del 19 un L858R mutācijas. Pacienti saņēma ārstēšanu ar GIOTRIF 40 mg (visos trijos pētījumos) vai 50 mg (LUX-Lung 2) iekšķīgi vienreiz dienā.

Pacientiem ar audzējiem, kuriem bija G719X (N=18), L861Q (N=16) vai S768I substitūcijas mutācija (N=8), apstiprinātie ORR rādītāji bija 72,2%, 56,3% un attiecīgi 75,0%, un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 13,2 mēneši, 12,9 mēneši un attiecīgi 26,3 mēneši.

Pacientiem ar audzējiem, kuriem bija insercijas 20. eksonā (N=23), apstiprinātā ORR bija 8,7% un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 7,1 mēnesis. Pacientiem ar audzējiem, kuriem bija jaunas T790M mutācijas (N=14), apstiprinātais ORR rādītājs bija 14,3%, un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 8,3 mēneši.

GIOTRIF lietošana pacientiem ar plakanšūnu histoloģijas NSŠPV

Zāļu GIOTRIF efektivitāte un drošums, lietojot otrās izvēles terapijā pacientiem ar progresējošu plakanšūnu histoloģijas NSŠPV, tika pētīta randomizētā, atklātā, vispasaules 3. fāzes pētījumā LUX-Lung 8. Pacienti, kuri kā pirmās izvēles terapiju saņēma vismaz 4 platīnu saturošus terapijas ciklus, pēc tam tika randomizēti attiecībā 1:1, lai katru dienu saņemtu GIOTRIF 40 mg vai erlotinibu 150 mg līdz slimības progresēšanai. Randomizācija tika stratificēta pēc rases (Austrumāzijas, salīdzinot ar ne-Austrumāzijas). Primārais mērķa kritērijs bija PFS; galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija OS. Pārējie sekundārie mērķa kritēriji bija ORR, DCR, audzēja lieluma izmaiņa un HRQOL.

No 795 randomizētajiem pacientiem lielākā daļa bija vīrieši (84%), baltās rases (73%), pašreizējie vai bijušie smēķētāji (95%) ar sākotnējo ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāju 1 (67%) un ECOG 0 (33%). GIOTRIF kā otrās izvēles zāles salīdzinājumā ar erlotinibu nozīmīgi uzlaboja PFS un OS pacientiem ar plakanšūnu NSŠPV. Efektivitātes rādītāji OS primārās analīzes laikā, ietverot visus randomizētos pacientus, ir apkopoti 2. attēlā un 10. tabulā.

10. tabula. GIOTRIF un erlotiniba efektivitātes rādītāju salīdzinājums pētījumā LUX-Lung 8, pamatojoties uz primārās OS analīzes rezultātiem, ietverot visus randomizētos pacientus

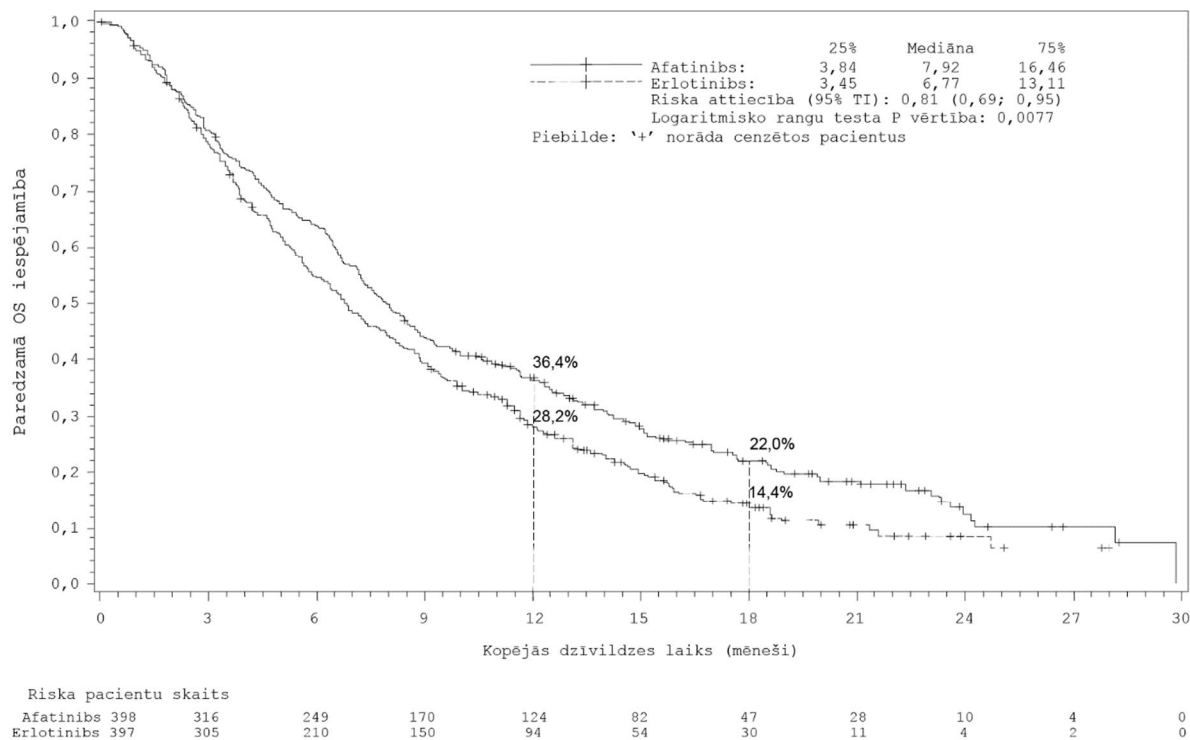
	<b>GIOTRIF</b> (N=398)	<b>Erlotinibs</b> (n=397)	<b>Riska attiecība/ Izredžu attiecība</b> (95% TI)	<b>p vērtība<sup>2</sup></b>
<b>PFS</b>				
<b>Mēneši (mediāna)</b>	2,63	1,94	RA 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
<b>OS</b>				
<b>Mēneši (mediāna)</b>	7,92	6,77	RA 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
<b>Dzīvi pēc 12 mēnešiem</b>	36,4%	28,2%		
<b>Dzīvi pēc 18 mēnešiem</b>	22,0%	14,4%		
<b>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR)<sup>1</sup></b>	5,5%	2,8%	IA 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
<b>Atbildes reakcijas ilgums, mēneši (mediāna)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup> CR=pilnīga atbildes reakcija; PR=daļēja atbildes reakcija.

<sup>2</sup> PFS/OS p vērtība, pamatojoties uz stratificēto logaritmisko rangū testu; objektīvo atbildes reakciju rādītāja p vērtība, pamatojoties uz loģistisko regresiju.

Kopējās dzīvildzes riska attiecība pacientiem < 65 gadu vecumā bija 0,68 (95% TI 0,55; 0,85), bet pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem tā bija 0,95 (95% TI 0,76; 1,19).

## 2. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne pēc terapijas grupas pētījumā LUX-Lung 8



PFS ieguvumu papildināja ar slimību saistīto simptomu mazināšanās un laika līdz pasliktinājumam pagarināšanās (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Simptomu iznākumi GIOTRIF lietotājiem, salīdzinot ar erlotiniba lietotājiem LUX-Lung 8 pētījumā (EORTC QLQ-C30 un QLQ-LC13)

	<b>Klepus</b>	<b>Aizdusa</b>	<b>Sāpes</b>
<b>% pacientu ar stāvokļa uzlabošanos<sup>a, c</sup></b>	43%, salīdzinot ar 35%; p=0,0294	51%, salīdzinot ar 44%; p=0,0605	40%, salīdzinot ar 39%; p=0,7752
<b>Laika līdz pasliktinājumam pagarināšanās (mēneši)<sup>b, c</sup></b>	4,5, salīdzinot ar 3,7 RA 0,89; p=0,2562	2,6, salīdzinot ar 1,9 RA 0,79; p=0,0078	2,5, salīdzinot ar 2,4 HR 0,99; p=0,8690

<sup>a</sup> vērtības norādītas GIOTRIF salīdzinājumā ar erlotinibu; p vērtība pamatojas uz loģistisko regresiju

<sup>b</sup> laika līdz pasliktinājumam p vērtība, pamatojoties uz stratificēto logaritmisko rangu testu

<sup>c</sup> p vērtības nav koriģētas attiecībā uz daudzveidību

Efektivitāte *EGFR* negatīviem audzējiem nav pierādīta.

### Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pieņākuma iesniegt pētījumu rezultātus šīm zālēm visās pediatrikās populācijas apakšgrupās NSŠPV indikācijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Tomēr pediatrikā izpēte tika veikta pediatrikiem pacientiem ar citām slimībām.

I/II fāzes atklātā, devas palielināšanas, daudzcentru pētījumā izvērtēja GIOTRIF drošumu un efektivitāti pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar recidivējošiem/refraktāriem neuroektodermas audzējiem, rabdomiosarkomu un/vai citiem norobežotiem audzējiem ar zināmiem ErbB ceļa regulācijas traucējumiem neatkarīgi no audzēja histoloģijas. Šī pētījuma devas noteikšanas daļā ārstēšanu saņēma kopumā 17 pacienti. Pētījuma maksimālās panesamās devas (*maximum tolerated dose*, MTD) lietošanas paplašināšanas daļā GIOTRIF devu 18 mg/m<sup>2</sup>/dienā saņēma

39 pacienti, kas atlasīti pēc ErbB ceļa regulācijas traucējumu biomarķieriem. Šajā lietošanas paplašināšanas daļā objektīvu atbildes reakciju nenovēroja 38 pacientiem, tai skaitā 6 pacientiem ar refraktāru augstas pakāpes gliomu (*high grade glioma*, HGG), 4 pacientiem ar difūzu iekšējo galvas smadzeņu tilta gliomu (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), 8 pacientiem ar ependimomu un 20 pacientiem ar citas histoloģijas audzējiem. Vienam pacientam ar neirogliālu galvas smadzeņu audzēju ar CLIP2-EGFR gēna fūziju tika apstiprināta daļēja atbildes reakcija (informāciju par lietošanu pediatriem pacientiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Nevēlamo blakusparādību profils pediatriem pacientiem atbilda pieaugušajiem novērotajam drošuma profilam.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas GIOTRIF lietošanas afatiniba  $C_{max}$  novēroja aptuveni 2-5 stundas pēc devas lietošanas.  $C_{max}$  un  $AUC_{0-\infty}$  vērtības GIOTRIF devu diapazonā no 20 mg līdz 50 mg palielinājās nedaudz vairāk kā proporcionāli. Lietojot kopā ar treknu maltīti, afatiniba sistēmiskā iedarbība salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā samazinās par 50% ( $C_{max}$ ) un 39% ( $AUC_{0-\infty}$ ). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem, kas iegūti dažādu audzēju veidu klīniskajos pētījumos, lietojot uzturu 3 stundu laikā pirms vai 1 stundas laikā pēc GIOTRIF lietošanas,  $AUC_{\tau,ss}$  samazinājās vidēji par 26%. Tādēļ uzturu nedrīkst lietot vismaz 3 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc GIOTRIF lietošanas (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

### Izklīde

*In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 95% afatiniba. Afatinibs saistās ar olbaltumvielām gan nekovalenti (tradicionāls saistīšanas veids ar olbaltumvielām), gan kovalenti.

### Biotransformācija

*In vivo* enzīmu katalizētām metaboliskām reakcijām afatiniba gadījumā ir nenozīmīga loma. Galvenie cirkulējošie afatiniba metabolīti bija kovalenti savienojumi ar olbaltumvielām.

### Eliminācija

Afatiniba izvadīšana no cilvēka organisma notiek galvenokārt ar fēcēm. Pēc 15 mg afatiniba iekšķīgi lietojama šķīduma lietošanas 85,4% devas izdalījās fēcēs un 4,3% - urīnā. Afatiniba pamatsavienojums veidoja 88% no atgūtās devas. Afatiniba efektīvais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 37 stundas. Tādējādi afatiniba līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 8 dienu laikā pēc vairāku afatiniba devu lietošanas, kas izraisīja 2,77-kārtīgu ( $AUC_{0-\infty}$ ) un 2,11-kārtīgu ( $C_{max}$ ) uzkrāšanos. Ilgāk nekā 6 mēnešus ar afatinibu ārstētiem pacientiem aprēķinātais terminālais eliminācijas pusperiods bija 344 h.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi

Mazāk nekā 5% vienreizējas afatiniba devas izdalās caur nierēm. Afatiniba iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tika salīdzināta ar veselām brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 40 mg GIOTRIF devas lietošanas. Salīdzinot ar veselo kontroles grupu, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $n=8$ ; aGFĀ 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> saskaņā ar *Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]* formulu) iedarbība bija 101% ( $C_{max}$ ) un 122% ( $AUC_{0-tz}$ ). Salīdzinot ar veselo kontroles grupu, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $n=8$ ; aGFĀ 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> saskaņā ar *MDRD* formulu) iedarbība bija 122% ( $C_{max}$ ) un 150% ( $AUC_{0-tz}$ ). Pamatojoties uz šī pētījuma datiem un populācijas farmakokinētikas datu no dažādu veidu audzēju klīniskajiem pētījumiem analīzi, secināts, ka sākuma deva pacientiem ar viegliem (aGFĀ 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidēji smagiem (aGFĀ 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai smagiem (aGFĀ 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nieru darbības traucējumiem nav jāpielāgo, taču ir jākontrolē pacienti ar smagiem traucējumiem (skatīt "Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās" tālāk tekstā un 4.2. apakšpunktu). GIOTRIF lietošana nav pētīta pacientiem ar aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze.

### Aknu darbības traucējumi

Afatinibs tiek izvadīts galvenokārt ar žulti/fēcēm. Pētāmām personām ar viegliem (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem iedarbība pēc vienreizējas GIOTRIF 50 mg devas lietošanas bija līdzīga kā veseliem brīvprātīgajiem. Tas atbilst populācijas farmakokinētikas datiem, kas iegūti no dažāda veida audzēju klīniskiem pētījumiem (skatīt „Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās” turpmāk). Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Afatiniba farmakokinētika pētāmām personām ar smagiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās

Populācijas farmakokinētikas analīzi veica 927 vēža pacientiem (764 ar NSSPV), kuri saņēma GIOTRIF monoterapiju. Nevienai no šādām pārbaudītajām kovariatēm sākuma devas pielāgošana nebija nepieciešama.

### Vecums

Nozīmīgu vecuma (diapazonā no 28 līdz 87 gadiem) ietekmi uz afatiniba farmakokinētiku nenovēro.

### Ķermeņa masa

Iedarbība plazmā ( $AUC_{\tau,ss}$ ) 42 kg smagam pacientam palielinājās par 26% (2,5. procentīle) un 95 kg smagam pacientam samazinājās par 22% (97,5. procentīle), salīdzinot ar 62 kg smagu pacientu (ķermeņa masas mediāna pacientiem kopējā pacientu populācijā).

### Dzimums

Sievietēm iedarbība plazmā ( $AUC_{\tau,ss}$ , koriģēts pēc ķermeņa masas) bija par 15% lielāka nekā vīriešiem.

### Rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kas ietver aziātu, baltās un melnās rases grupas, rase neietekmēja afatiniba farmakokinētiku. Dati par melnās rases grupām bija ierobežoti.

### Nieru darbības traucējumi

Afatiniba iedarbība mēreni palielinājās līdz ar kreatinīna klīrensa (CrCL, aprēķinot pēc *Cockcroft Gault* formulas) samazināšanos, t.i., pacientam ar CrCL 60 ml/min vai 30 ml/min afatiniba iedarbība ( $AUC_{\tau,ss}$ ) palielinājās attiecīgi par 13% un 42% un pacientam ar CrCL 90 ml/min vai 120 ml/min samazinājās attiecīgi par 6% un 20%, salīdzinot ar pacientu, kuram CrCL ir 79 ml/min (CrCL mediāna pacientiem kopējā analizētajā pacientu populācijā).

### Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, nosakot pēc patoloģiskiem aknu analīžu rezultātiem, nebija nozīmīgu afatiniba iedarbības izmaiņu. Dati par vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija ierobežoti.

### Citas pacientu īpašības/raksturīgie faktori

Citas pacientu īpašības/raksturīgie faktori, kas nozīmīgi ietekmē afatiniba iedarbību, bija *ECOG* funkcionālā stāvokļa novērtējums, laktātdehidrogenāzes līmenis, sārmainās fosfatāzes līmenis un kopējais olbaltumvielu līmenis. Šo atsevišķo kovariatu ietekmi neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Smēķēšana anamnēzē, alkohola lietošana (ierobežoti dati) vai metastāzes aknās būtiski neietekmēja afatiniba farmakokinētiku.

### Pediātriskā populācija

Pēc afatiniba 18 mg/m<sup>2</sup> devas ievadīšanas iedarbība ( $AUC$  un  $C_{max}$ ) līdzsvara koncentrācijas apstākļos pediātriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem bija līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lietoja 40-50 mg afatiniba (informāciju par lietošanu pediātriskajiem pacientiem skatīt arī 4.2. apakšpunktā).

## Cita informācija par zāļu savstarpēju mijiedarbību

### *Mijiedarbība ar zāļu saistīšanas transporta sistēmām*

*In vitro* dati liecināja, ka zāļu mijiedarbība ar afatinibu uzskatāma par maz iespējamu OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 un OCT3 transportvielu inhibīcijas dēļ.

### *Mijiedarbība ar citohroma P450 (CYP) enzīmiem*

Cilvēkiem atklāja, ka enzīmu katalizētām reakcijām ir nenozīmīga loma afatiniba metabolismā. Aptuveni 2% afatiniba devas metabolizēja FMO3, un no CYP3A4 atkarīgā N-demetilācija bija pārāk maz izteikta, lai to varētu noteikt kvantitatīvi. Afatinibs nav CYP enzīmu inhibitors vai induktors, tādēļ šīm zālēm nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, kuras modulē CYP enzīmus vai kuras metabolizē CYP enzīmi.

### *UDF-glikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT1A1) inhibīcijas ietekme uz afatinibu*

*In vitro* dati liecināja, ka zāļu mijiedarbība ar afatinibu uzskatāma par maz iespējamu UGT1A1 inhibīcijas dēļ.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vienreizēju devu perorāla lietošana pelēm un žurkām liecināja par nelielu afatiniba akūtas toksicitātes iespējamību. Perorāli lietotu atkārtotu devu pētījumos, kas ilga līdz 26 nedēļām žurkām vai līdz 52 nedēļām pundurcūciņām, galveno ietekmi konstatēja uz ādu (ādas pārmaiņas, epitēlija atrofija un folikulīts žurkām), kuņģa-zarnu traktu (caureja, erozijas kuņģī, epitēlija atrofija žurkām un pundurcūciņām) un nierēm (papilāra nekroze žurkām). Atkarībā no atrades šīs pārmaiņas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija klīniski atbilstoša līmeņa diapazonā vai virs tā. Turklāt abām sugām dažādos orgānos novēroja farmakodinamiski mediētu epitēlija atrofiju.

### Reproduktīvā toksicitāte

Pamatojoties uz darbības mehānismu, visas pret *EGFR* vērētās zāles, tajā skaitā GIOTRIF, var kaitēt auglim. Afatiniba pētījumi par embrija un augļa attīstību neliecināja par teratogenitāti. Attiecīgā kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) bija vai nu nedaudz lielāka (2,2 reizes žurkām), vai mazāka (0,3 reizes trušiem) nekā pacientiem konstatētā.

Žurkām iekšķīgi lietots radioaktīvi iezīmēts afatinibs 11. laktācijas dienā izdalījās mātišu pienā.

Fertilitātes pētījums ar žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot līdz maksimālai panesamai devai, neliecināja par nozīmīgu ietekmi uz fertilitāti. Kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC<sub>0-24</sub>) žurku tēviņiem un mātītēm bija tāda, kā novērota pacientiem vai mazāka (attiecīgi 1,3 un 0,51 reizi).

Pētījumā ar žurkām, lietojot līdz pat maksimālajām panesamajām devām, nozīmīga ietekme uz pre-/postnatālo attīstību netika atklāta. Lielākā kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC<sub>0-24</sub>) žurku mātītēm bija mazāka par pacientiem novēroto (0,23 reizes).

### Fototoksicitāte

*In vitro* 3T3 tests liecināja, ka afatinibs var būt fototoksisks.

### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar GIOTRIF nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliska celuloze (E460)

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Krospovidons (A tips)  
Magnija stearāts (E470b)

#### Apvalks

##### GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)  
Makrogols 400  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Polisorbāts 80 (E433)

##### GIOTRIF 30, 40 un 50 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)  
Makrogols 400  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Polisorbāts 80 (E433)  
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

#### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

#### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH perforēts dozējamu vienību blisteris. Katrs blisteris kopā ar mitruma uzsūcēja maisiņu ir iepakots laminētā alumīnija paciņā un satur 7 × 1 apvalkotās tabletes. Iepakojuma lielums ir 7 × 1, 14 × 1 vai 28 × 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

### GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

### GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

### GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 25. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 16. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE (SALOKĀMA KASTĪTE 20 mg BLISTERIM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg afatiniba (dimaleāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 × 1 apvalkotās tabletes  
14 × 1 apvalkotās tabletes  
28 × 1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GIOTRIF 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**ALUMĪNIJA PACIŅA, 20 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

Boehringer Ingelheim (logotips)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PERFORĒTS BLISTERIS, 20 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 20 mg tabletes  
afatinibum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE (SALOKĀMA KASTĪTE 30 mg BLISTERIM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg afatiniba (dimaleāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 × 1 apvalkotās tabletes  
14 × 1 apvalkotās tabletes  
28 × 1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GIOTRIF 30 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**ALUMĪNIJA PACIŅA, 30 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

Boehringer Ingelheim (logotips)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PERFORĒTS BLISTERIS, 30 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 30 mg tabletes  
afatinibum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (SALOKĀMA KASTĪTE 40 mg BLISTERIM)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg afatiniba (dimaleāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 × 1 apvalkotās tabletes  
14 × 1 apvalkotās tabletes  
28 × 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GIOTRIF 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**ALUMĪNIJA PACIŅA, 40 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

Boehringer Ingelheim (logotips)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PERFORĒTS BLISTERIS, 40 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 40 mg tabletes  
afatinibum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (SALOKĀMA KASTĪTE 50 mg BLISTERIM)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg afatiniba (dimaleāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 × 1 apvalkotās tabletes  
14 × 1 apvalkotās tabletes  
28 × 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GIOTRIF 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**ALUMĪNIJA PACIŅA, 50 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes  
afatinibum

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

Boehringer Ingelheim (logotips)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PERFORĒTS BLISTERIS, 50 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GIOTRIF 50 mg tabletes  
afatinibum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Atvērt tikai pirms lietošanas.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes afatinibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas
3. Kā lietot GIOTRIF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GIOTRIF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto**

GIOTRIF ir zāles, kas satur aktīvo vielu afatinibu. Tās darbojas, bloķējot par ErbB grupu sauktu olbaltumvielu (ieskaitot *EGFR* [epidermālā augšanas faktora receptoru ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 un ErbB4) darbību. Šīs olbaltumvielas ir iesaistītas vēža šūnu augšanas un izplatīšanās procesā, un tās var ietekmēt izmaiņas (mutācijas) gēnos, kas producē šīs olbaltumvielas. Bloķējot šo olbaltumvielu darbību, šīs zāles var nomākt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto monoterapijā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar specifisku plaušu vēža veidu (nesīkšūnu plaušu vēzi):

- kas konstatēts pēc *EGFR* gēna pārmaiņām (mutācijas). GIOTRIF Jums var būt parakstīts kā pirmais ārstēšanas līdzeklis vai ja iepriekšēja ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama;
- plakanšūnu vēzi, ja iepriekšējā ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas**

**Nelietojiet GIOTRIF šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret afatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms GIOTRIF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- esat sievietē, Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg vai Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, ārsts var Jūs rūpīgāk uzraudzīt, jo blakusparādības var būt izteiktākas;
- Jums agrāk ir bijis plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- Jums ir aknu darbības traucējumi. Ārsts var veikt dažas aknu darbības analīzes. Ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama, ja Jums ir smaga aknu slimība;
- Jums agrāk ir bijušas ar acīm saistītas problēmas, piemēram, izteikts acu sausums, acs caurspīdīgā priekšējā slāņa (radzenes) iekaisums vai čūlas, kas skar acs ārējo daļu, vai ja Jūs lietojat kontaktlēcas;
- Jums agrāk ir bijuši sirds darbības traucējumi. Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas caureja. Svarīgi ir sākt ārstēšanu, parādoties pirmajiem caurejas simptomiem;
- ja Jums rodas ādas izsitumi. Svarīgi ir uzsākt agrīnu ādas izsitumu ārstēšanu;
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi. Tie var būt dzīvībai bīstama plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai zarnās, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par plīsumu kuņģa vai zarnu sienā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijušas kuņģa-zarnu trakta čūlas vai divertikuloze, vai ja Jūs vienlaikus ārstē ar pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (lieto sāpju mazināšanai un pietūkuma ārstēšanai) vai ar steroidiem (lieto iekaisuma un alerģiju ārstēšanai), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums rodas akūts acs apsārtums vai sāpes acīs, vai to pastiprināšanās, pastiprināta acs asarošana, neskaidra redze un/vai jutība pret gaismu, jo Jums var būt steidzami nepieciešama ārstēšana.

Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

### **Bērni un pusaudži**

GIOTRIF nav ieteicams lietošanai bērniem vai pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un GIOTRIF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, lietojot pirms GIOTRIF, turpmāk minētās zāles var paaugstināt GIOTRIF līmeni asinīs un līdz ar to paaugstināt arī blakusparādību risku. Tādēļ tās ieteicams lietot, cik vien iespējams vēlāk pēc GIOTRIF. Tas nozīmē ar 6 stundu intervālu (ja zāles jālieto divreiz dienā) vai 12 stundu intervālu (ja zāles jālieto vienreiz dienā) pēc GIOTRIF:

- ritonavīrs, ketokonazols (izņemot šampūna sastāvā), itrakonazols, eritromicīns, nelfinavīrs, sakvinavīrs, ko lieto dažāda veida infekciju ārstēšanai;
- verapamils, hinidīns, amiodarons – lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ciklosporīns A, takrolīms – zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.

Turpmāk minētās zāles var samazināt GIOTRIF efektivitāti:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls – lieto krampju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns, antibiotisks līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai.

Jautājiet ārstam, ja nezināt, kad lietot šīs zāles.

GIOTRIF var paaugstināt citu zāļu līmeni asinīs, ieskaitot šo, bet ne tikai šo:

- sulfasalazīns, ko lieto iekaisuma/infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Pastāstiet par to ārstam pirms šo zāļu lietošanas kopā ar GIOTRIF.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Grūtniecība**

Jums jāizvairās no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var būt grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesis pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi. Tas saistīts ar iespējamu kaitējumu nedzimušajam bērnam.

Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Ārsts kopā ar

Jums nolems, vai ārstēšana ir jāturpina.

Ja plānojat grūtniecību pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas, konsultējieties ar ārstu, jo iespējams Jūsu organisms vēl nav pilnībā izvadījis šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā, jo nav iespējams izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, kas skar redzi (piemēram, apsārtušas un/vai iekaisušas acis, sausas acis, asarošana, jutība pret gaismu) vai spēju koncentrēties un reaģēt, Jums nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr blakusparādība nav izzudusi (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

### **GIOTRIF satur laktozi**

Šīs zāles satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot GIOTRIF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Deva**

Ieteicamā deva ir 40 mg katru dienu.

Ārsts var pielāgot (palielināt vai samazināt) devu atkarībā no tā, cik labi Jūs šīs zāles panesat.

### **Kad GIOTRIF jālieto**

- Svarīgi šīs zāles lietot atsevišķi no uztura.
- Lietojiet šīs zāles vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai
- Ja esat jau paēdis, nogaidiet vismaz 3 stundas un tad lietojiet šīs zāles.
- Lietojiet šīs zāles vienreiz dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdz atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Nesalauziet, nesakodiet un nespiediet tableti.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi negāzēta ūdens.

GIOTRIF jālieto iekšķīgi. Ja Jums ir grūti norīt tableti, izšķīdiniet to glāzē negāzēta ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Iemetiet tableti ūdenī, nespiežot to, un 15 minūtes laiku pa laikam apmaisiet, līdz tablete ir sadalījusies ļoti sīkās daļiņās. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu. Tad piepildiet glāzi ar ūdeni vēlreiz un izdzeriet to, lai būtu drošs, ka ir iedzerts viss zāļu daudzums.

Ja nespējat norīt un Jums ir kuņģa zonde, ārsts Jums var ieteikt ievadīt zāles caur zondi.

### **Ja esat lietojis GIOTRIF vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var pastiprināties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu un nodrošināt atbalstošu aprūpi.

### **Ja esat aizmirsis lietot GIOTRIF**

- Ja līdz nākošās devas lietošanai ir vairāk nekā 8 stundas, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.
  - Ja līdz nākošās devas lietošanai ir mazāk nekā 8 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot tabletes regulāri ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi vienas tabletes vietā), lai aizvietotu izlaisto devu.



### **Ja pārtraucat lietot GIOTRIF**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts Jums tās paraksta. Ja nelietojat šīs zāles tā, kā ārsts tās parakstījis, vēzis var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, GIOTRIF var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu. Dažos gadījumos ārstam var būt jāpārtrauc ārstēšana uz laiku un jāsamazina lietotā deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar GIOTRIF pilnīgi.

- **Caureja** (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Caureja, kas ilgst vairāk nekā 2 dienas, vai smagāka caureja var izraisīt šķidruma zudumu (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), zemu kālija līmeni asinīs (bieži) un nieru darbības pasliktināšanos (bieži). Caureju var ārstēt. Rodoties pirmajām caurejas pazīmēm, dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties sazinieties ar ārstu un pēc iespējas ātrāk sāciet pretcaurejas līdzekļu lietošanu. Pirms GIOTRIF lietošanas Jums jābūt pieejamām pretcaurejas zālēm.
- **Ādas izsitumi** (ļoti bieži)  
Ir svarīgi agrīni ārstēt izsitumus. Ja Jums rodas izsitumi, pastāstiet par to ārstam. Ja izsitumu ārstēšana nav efektīva un izsitumi kļūst izteiktāki (piemēram, Jums ir ādas lobīšanās vai veidojas ādas pūšļi), Jums nekavējoties jāinformē ārsts, jo ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar GIOTRIF. Izsitumi var rasties vai pastiprināties saules iedarbībai pakļautajās vietās. Ieteicams nodrošināt aizsardzību pret sauli ar aizsargapģērbu un aizsarglīdzekļiem.
- **Plaušu iekaisums** (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem),  
ko sauc par “intersticiālu plaušu slimību”. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas pirmo reizi vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi.
- **Acu kairinājums vai iekaisums**  
Var rasties acu kairinājums vai iekaisums (konjunktivīts/sausas acis rodas bieži, bet keratīts – retāk). Pastāstiet ārstam, ja Jums pēkšņi rodas vai pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, piemēram, sāpes acī, acs apsārtums.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ziņots arī par šādām citām blakusparādībām

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- čūliņas un iekaisums mutes dobumā;
- nagu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- deguna asiņošana;
- slikta dūša;
- vemšana;
- nieze;
- sausa āda.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaukstu un pēdu ādas sāpes, apsārtums, pietūkums vai lobīšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes līmenis

- asins analīzēs;
- urīnpūšļa gļotādas iekaisums ar dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā un biežu neatliekamu vajadzību urinēt (cistīts);
- patoloģiska garšas sajūta (disgeizija);
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, grēmas;
- lūpu iekaisums;
- samazināta ķermeņa masa;
- izdalījumi no deguna;
- muskuļu spazmas;
- drudzis;
- nagu bojājumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- kuņģa vai zarnu sienu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija).

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pūšļu veidošanās vai ādas lobīšanās smagā formā (liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt GIOTRIF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, paciņas un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko GIOTRIF satur

- Aktīvā viela ir afatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg afatiniba (dimaleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), A tipa krospovidons, magnija stearāts (E470b), hipromeloze (E464), makrogols 400, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), polisorbāts 80 (E433).

### GIOTRIF ārējais izskats un iepakojums

GIOTRIF 20 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz iedzeltenas un apaļas formas. Tām vienā pusē ir iespiests kods “T20”, bet otrā – uzņēmuma Boehringer Ingelheim logotips.

GIOTRIF apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 1, 2 vai 4 perforētiem dozējamu vienību blisteriem. Katrā blisterī ir 7 × 1 apvalkotās tabletes, un katrs blisteris ir iepakots alumīnija paciņā kopā ar mitruma uzsūcēja maisiņu, kuru nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Island**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes afatinibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas
3. Kā lietot GIOTRIF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GIOTRIF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto**

GIOTRIF ir zāles, kas satur aktīvo vielu afatinibu. Tās darbojas, bloķējot par ErbB grupu sauktu olbaltumvielu (ieskaitot *EGFR* [epidermālā augšanas faktora receptoru ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 un ErbB4) darbību. Šīs olbaltumvielas ir iesaistītas vēža šūnu augšanas un izplatīšanās procesā, un tās var ietekmēt izmaiņas (mutācijas) gēnos, kas producē šīs olbaltumvielas. Bloķējot šo olbaltumvielu darbību, šīs zāles var nomākt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto monoterapijā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar specifisku plaušu vēža veidu (nesīkšūnu plaušu vēzi):

- kas konstatēts pēc *EGFR* gēna pārmaiņām (mutācijas). GIOTRIF Jums var būt parakstīts kā pirmais ārstēšanas līdzeklis vai ja iepriekšēja ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama;
- plakanšūnu vēzi, ja iepriekšējā ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas**

**Nelietojiet GIOTRIF šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret afatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms GIOTRIF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- esat sieviete, Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg vai Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, ārsts var Jūs rūpīgāk uzraudzīt, jo blakusparādības var būt izteiktākas;
- Jums agrāk ir bijis plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- Jums ir aknu darbības traucējumi. Ārsts var veikt dažas aknu darbības analīzes. Ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama, ja Jums ir smaga aknu slimība;
- Jums agrāk ir bijušas ar acīm saistītas problēmas, piemēram, izteikts acu sausums, acs caurspīdīgā priekšējā slāņa (radzenes) iekaisums vai čūlas, kas skar acs ārējo daļu, vai ja Jūs lietojat kontaktlēcas;
- Jums agrāk ir bijuši sirds darbības traucējumi. Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas caureja. Svarīgi ir sākt ārstēšanu, parādoties pirmajiem caurejas simptomiem;
- ja Jums rodas ādas izsitumi. Svarīgi ir uzsākt agrīnu ādas izsitumu ārstēšanu;
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi. Tie var būt dzīvībai bīstama plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai zarnās, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par plīsumu kuņģa vai zarnu sienā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijušas kuņģa-zarnu trakta čūlas vai divertikuloze, vai ja Jūs vienlaikus ārstē ar pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (lieto sāpju mazināšanai un pietūkuma ārstēšanai) vai ar steroidiem (lieto iekaisuma un alerģiju ārstēšanai), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums rodas akūts acs apsārtums vai sāpes acīs, vai to pastiprināšanās, pastiprināta acs asarošana, neskaidra redze un/vai jutība pret gaismu, jo Jums var būt steidzami nepieciešama ārstēšana.

Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

### **Bērni un pusaudži**

GIOTRIF nav ieteicams lietošanai bērniem vai pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un GIOTRIF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, lietojot pirms GIOTRIF, turpmāk minētās zāles var paaugstināt GIOTRIF līmeni asinīs un līdz ar to paaugstināt arī blakusparādību risku. Tādēļ tās ieteicams lietot, cik vien iespējams vēlāk pēc GIOTRIF. Tas nozīmē ar 6 stundu intervālu (ja zāles jālieto divreiz dienā) vai 12 stundu intervālu (ja zāles jālieto vienreiz dienā) pēc GIOTRIF:

- ritonavīrs, ketokonazols (izņemot šampūna sastāvā), itrakonazols, eritromicīns, nelfinavīrs, sakvinavīrs, ko lieto dažāda veida infekciju ārstēšanai;
- verapamils, hinidīns, amiodarons – lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ciklosporīns A, takrolīms – zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.

Turpmāk minētās zāles var samazināt GIOTRIF efektivitāti:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls – lieto krampju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns, antibiotisks līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai.

Jautājiet ārstam, ja nezināt, kad lietot šīs zāles.

GIOTRIF var paaugstināt citu zāļu līmeni asinīs, ieskaitot šo, bet ne tikai šo:

- sulfasalazīns, ko lieto iekaisuma/infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Pastāstiet par to ārstam pirms šo zāļu lietošanas kopā ar GIOTRIF.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Grūtniecība**

Jums jāizvairās no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var būt grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesis pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi. Tas saistīts ar iespējamu kaitējumu nedzimušajam bērnam.

Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Ārsts kopā ar

Jums nolems, vai ārstēšana ir jāturpina.

Ja plānojat grūtniecību pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas, konsultējieties ar ārstu, jo iespējams Jūsu organisms vēl nav pilnībā izvadījis šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā, jo nav iespējams izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, kas skar redzi (piemēram, apsārtušas un/vai iekaisušas acis, sausas acis, asarošana, jutība pret gaismu) vai spēju koncentrēties un reaģēt, Jums nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr blakusparādība nav izzudusi (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

### **GIOTRIF satur laktozi**

Šīs zāles satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot GIOTRIF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Deva**

Ieteicamā deva ir 40 mg katru dienu.

Ārsts var pielāgot (palielināt vai samazināt) devu atkarībā no tā, cik labi Jūs šīs zāles panesat.

### **Kad GIOTRIF jālieto**

- Svarīgi šīs zāles lietot atsevišķi no uztura.
- Lietojiet šīs zāles vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai
- Ja esat jau paēdis, nogaidiet vismaz 3 stundas un tad lietojiet šīs zāles.
- Lietojiet šīs zāles vienreiz dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdz atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Nesalauziet, nesakodiet un nespiediet tableti.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi negāzēta ūdens.

GIOTRIF jālieto iekšķīgi. Ja Jums ir grūti norīt tableti, izšķīdiniet to glāzē negāzēta ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Iemetiet tableti ūdenī, nespiežot to, un 15 minūtes laiku pa laikam apmaisiet, līdz tablete ir sadalījusies ļoti sīkās daļiņās. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu. Tad piepildiet glāzi ar ūdeni vēlreiz un izdzeriet to, lai būtu drošs, ka ir iedzerts viss zāļu daudzums.

Ja nespējat norīt un Jums ir kuņģa zonde, ārsts Jums var ieteikt ievadīt zāles caur zondi.

### **Ja esat lietojis GIOTRIF vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var pastiprināties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu un nodrošināt atbalstošu aprūpi.

### **Ja esat aizmirsis lietot GIOTRIF**

- Ja līdz nākošās devas lietošanai ir vairāk nekā 8 stundas, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.
  - Ja līdz nākošās devas lietošanai ir mazāk nekā 8 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot tabletes regulāri ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi vienas tabletes vietā), lai aizvietotu izlaisto devu.



### **Ja pārtraucat lietot GIOTRIF**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts Jums tās paraksta. Ja nelietojat šīs zāles tā, kā ārsts tās parakstījis, vēzis var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, GIOTRIF var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu. Dažos gadījumos ārstam var būt jāpārtrauc ārstēšana uz laiku un jāsamazina lietotā deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar GIOTRIF pilnīgi.

- **Caureja** (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Caureja, kas ilgst vairāk nekā 2 dienas, vai smagāka caureja var izraisīt šķidruma zudumu (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), zemu kālija līmeni asinīs (bieži) un nieru darbības pasliktināšanos (bieži). Caureju var ārstēt. Rodoties pirmajām caurejas pazīmēm, dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties sazinieties ar ārstu un pēc iespējas ātrāk sāciet pretcaurejas līdzekļu lietošanu. Pirms GIOTRIF lietošanas Jums jābūt pieejamām pretcaurejas zālēm.
- **Ādas izsitumi** (ļoti bieži)  
Ir svarīgi agrīni ārstēt izsitumus. Ja Jums rodas izsitumi, pastāstiet par to ārstam. Ja izsitumu ārstēšana nav efektīva un izsitumi kļūst izteiktāki (piemēram, Jums ir ādas lobīšanās vai veidojas ādas pūšļi), Jums nekavējoties jāinformē ārsts, jo ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar GIOTRIF. Izsitumi var rasties vai pastiprināties saules iedarbībai pakļautajās vietās. Ieteicams nodrošināt aizsardzību pret sauli ar aizsargapģērbu un aizsarglīdzekļiem.
- **Plaušu iekaisums** (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem),  
ko sauc par “intersticiālu plaušu slimību”. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas pirmo reizi vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi.
- **Acu kairinājums vai iekaisums**  
Var rasties acu kairinājums vai iekaisums (konjunktivīts/sausas acis rodas bieži, bet keratīts – retāk). Pastāstiet ārstam, ja Jums pēkšņi rodas vai pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, piemēram, sāpes acī, acs apsārtums.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ziņots arī par šādām citām blakusparādībām

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- čūliņas un iekaisums mutes dobumā;
- nagu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- deguna asiņošana;
- slikta dūša;
- vemšana;
- nieze;
- sausa āda.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaukstu un pēdu ādas sāpes, apsārtums, pietūkums vai lobīšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes līmenis

- asins analīzēs;
- urīnpūšļa gļotādas iekaisums ar dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā un biežu neatliekamu vajadzību urinēt (cistīts);
- patoloģiska garšas sajūta (disgeizija);
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, grēmas;
- lūpu iekaisums;
- samazināta ķermeņa masa;
- izdalījumi no deguna;
- muskuļu spazmas;
- drudzis;
- nagu bojājumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- kuņģa vai zarnu sienu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija).

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pūšļu veidošanās vai ādas lobīšanās smagā formā (liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt GIOTRIF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, paciņas un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko GIOTRIF satur

- Aktīvā viela ir afatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 30 mg afatiniba (dimaleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), A tipa krospovidons, magnija stearāts (E470b), hipromeloze (E464), makrogols 400, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), polisorbāts 80 (E433), indigokarmīna (E132) alumīnija laka.

### GIOTRIF ārējais izskats un iepakojums

GIOTRIF 30 mg apvalkotās tabletes ir tumši zilas un apaļas formas. Tām vienā pusē ir iespiests kods “T30”, bet otrā – uzņēmuma Boehringer Ingelheim logotips.

GIOTRIF apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 1, 2 vai 4 perforētiem dozējamu vienību blisteriem. Katrā blisterī ir 7 × 1 apvalkotās tabletes, un katrs blisteris ir iepakots alumīnija paciņā kopā ar mitruma uzsūcēja maisiņu, kuru nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Island**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes afatinibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas
3. Kā lietot GIOTRIF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GIOTRIF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto**

GIOTRIF ir zāles, kas satur aktīvo vielu afatinibu. Tās darbojas, bloķējot par ErbB grupu sauktu olbaltumvielu (ieskaitot *EGFR* [epidermālā augšanas faktora receptoru ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 un ErbB4) darbību. Šīs olbaltumvielas ir iesaistītas vēža šūnu augšanas un izplatīšanās procesā, un tās var ietekmēt izmaiņas (mutācijas) gēnos, kas producē šīs olbaltumvielas. Bloķējot šo olbaltumvielu darbību, šīs zāles var nomākt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto monoterapijā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar specifisku plaušu vēža veidu (nesīkšūnu plaušu vēzi):

- kas konstatēts pēc *EGFR* gēna pārmaiņām (mutācijas). GIOTRIF Jums var būt parakstīts kā pirmais ārstēšanas līdzeklis vai ja iepriekšēja ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama;
- plakanšūnu vēzi, ja iepriekšējā ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas**

**Nelietojiet GIOTRIF šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret afatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms GIOTRIF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- esat sievietē, Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg vai Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, ārsts var Jūs rūpīgāk uzraudzīt, jo blakusparādības var būt izteiktākas;
- Jums agrāk ir bijis plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- Jums ir aknu darbības traucējumi. Ārsts var veikt dažas aknu darbības analīzes. Ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama, ja Jums ir smaga aknu slimība;
- Jums agrāk ir bijušas ar acīm saistītas problēmas, piemēram, izteikts acu sausums, acs caurspīdīgā priekšējā slāņa (radzenes) iekaisums vai čūlas, kas skar acs ārējo daļu, vai ja Jūs lietojat kontaktlēcas;
- Jums agrāk ir bijuši sirds darbības traucējumi. Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas caureja. Svarīgi ir sākt ārstēšanu, parādoties pirmajiem caurejas simptomiem;
- ja Jums rodas ādas izsitumi. Svarīgi ir uzsākt agrīnu ādas izsitumu ārstēšanu;
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi. Tie var būt dzīvībai bīstama plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai zarnās, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par plīsumu kuņģa vai zarnu sieniņā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijušas kuņģa-zarnu trakta čūlas vai divertikuloze, vai ja Jūs vienlaikus ārstē ar pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (lieto sāpju mazināšanai un pietūkuma ārstēšanai) vai ar steroidiem (lieto iekaisuma un alerģiju ārstēšanai), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums rodas akūts acs apsārtums vai sāpes acīs, vai to pastiprināšanās, pastiprināta acs asarošana, neskaidra redze un/vai jutība pret gaismu, jo Jums var būt steidzami nepieciešama ārstēšana.

Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

### **Bērni un pusaudži**

GIOTRIF nav ieteicams lietošanai bērniem vai pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un GIOTRIF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, lietojot pirms GIOTRIF, turpmāk minētās zāles var paaugstināt GIOTRIF līmeni asinīs un līdz ar to paaugstināt arī blakusparādību risku. Tādēļ tās ieteicams lietot, cik vien iespējams vēlāk pēc GIOTRIF. Tas nozīmē ar 6 stundu intervālu (ja zāles jālieto divreiz dienā) vai 12 stundu intervālu (ja zāles jālieto vienreiz dienā) pēc GIOTRIF:

- ritonavīrs, ketokonazols (izņemot šampūna sastāvā), itrakonazols, eritromicīns, nelfinavīrs, sakvinavīrs, ko lieto dažāda veida infekciju ārstēšanai;
- verapamils, hinidīns, amiodarons – lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ciklosporīns A, takrolīms – zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.

Turpmāk minētās zāles var samazināt GIOTRIF efektivitāti:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls – lieto krampju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns, antibiotisks līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai.

Jautājiet ārstam, ja nezināt, kad lietot šīs zāles.

GIOTRIF var paaugstināt citu zāļu līmeni asinīs, ieskaitot šo, bet ne tikai šo:

- sulfasalazīns, ko lieto iekaisuma/infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Pastāstiet par to ārstam pirms šo zāļu lietošanas kopā ar GIOTRIF.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Grūtniecība**

Jums jāizvairās no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var būt grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesis pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi. Tas saistīts ar iespējamu kaitējumu nedzimušajam bērnam.

Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Ārsts kopā ar

Jums nolems, vai ārstēšana ir jāturpina.

Ja plānojat grūtniecību pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas, konsultējieties ar ārstu, jo iespējams Jūsu organisms vēl nav pilnībā izvadījis šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā, jo nav iespējams izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, kas skar redzi (piemēram, apsārtušas un/vai iekaisušas acis, sausas acis, asarošana, jutība pret gaismu) vai spēju koncentrēties un reaģēt, Jums nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr blakusparādība nav izzudusi (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

### **GIOTRIF satur laktozi**

Šīs zāles satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot GIOTRIF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Deva**

Ieteicamā deva ir 40 mg katru dienu.

Ārsts var pielāgot (palielināt vai samazināt) devu atkarībā no tā, cik labi Jūs šīs zāles panesat.

### **Kad GIOTRIF jālieto**

- Svarīgi šīs zāles lietot atsevišķi no uztura.
- Lietojiet šīs zāles vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai
- Ja esat jau paēdis, nogaidiet vismaz 3 stundas un tad lietojiet šīs zāles.
- Lietojiet šīs zāles vienreiz dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdz atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Nesalauziet, nesakodiet un nespiediet tableti.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi negāzēta ūdens.

GIOTRIF jālieto iekšķīgi. Ja Jums ir grūti norīt tableti, izšķīdiniet to glāzē negāzēta ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Iemetiet tableti ūdenī, nespiežot to, un 15 minūtes laiku pa laikam apmaisiet, līdz tablete ir sadalījusies ļoti sīkās daļiņās. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu. Tad piepildiet glāzi ar ūdeni vēlreiz un izdzeriet to, lai būtu drošs, ka ir iedzerts viss zāļu daudzums.

Ja nespējat norīt un Jums ir kuņģa zonde, ārsts Jums var ieteikt ievadīt zāles caur zondi.

### **Ja esat lietojis GIOTRIF vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var pastiprināties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu un nodrošināt atbalstošu aprūpi.

### **Ja esat aizmirsis lietot GIOTRIF**

- Ja līdz nākošās devas lietošanai ir vairāk nekā 8 stundas, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.
  - Ja līdz nākošās devas lietošanai ir mazāk nekā 8 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot tabletes regulāri ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi vienas tabletes vietā), lai aizvietotu izlaisto devu.



### **Ja pārtraucat lietot GIOTRIF**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts Jums tās paraksta. Ja nelietojat šīs zāles tā, kā ārsts tās parakstījis, vēzis var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, GIOTRIF var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu. Dažos gadījumos ārstam var būt jāpārtrauc ārstēšana uz laiku un jāsamazina lietotā deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar GIOTRIF pilnīgi.

- **Caureja** (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Caureja, kas ilgst vairāk nekā 2 dienas, vai smagāka caureja var izraisīt šķidruma zudumu (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), zemu kālija līmeni asinīs (bieži) un nieru darbības pasliktināšanos (bieži). Caureju var ārstēt. Rodoties pirmajām caurejas pazīmēm, dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties sazinieties ar ārstu un pēc iespējas ātrāk sāciet pretcaurejas līdzekļu lietošanu. Pirms GIOTRIF lietošanas Jums jābūt pieejamām pretcaurejas zālēm.
- **Ādas izsitumi** (ļoti bieži)  
Ir svarīgi agrīni ārstēt izsitumus. Ja Jums rodas izsitumi, pastāstiet par to ārstam. Ja izsitumu ārstēšana nav efektīva un izsitumi kļūst izteiktāki (piemēram, Jums ir ādas lobīšanās vai veidojas ādas pūšļi), Jums nekavējoties jāinformē ārsts, jo ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar GIOTRIF. Izsitumi var rasties vai pastiprināties saules iedarbībai pakļautajās vietās. Ieteicams nodrošināt aizsardzību pret sauli ar aizsargapģērbu un aizsarglīdzekļiem.
- **Plaušu iekaisums** (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem),  
ko sauc par “intersticiālu plaušu slimību”. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas pirmo reizi vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi.
- **Acu kairinājums vai iekaisums**  
Var rasties acu kairinājums vai iekaisums (konjunktivīts/sausas acis rodas bieži, bet keratīts – retāk). Pastāstiet ārstam, ja Jums pēkšņi rodas vai pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, piemēram, sāpes acī, acs apsārtums.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ziņots arī par šādām citām blakusparādībām

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- čūliņas un iekaisums mutes dobumā;
- nagu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- deguna asiņošana;
- slikta dūša;
- vemšana;
- nieze;
- sausa āda.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaukstu un pēdu ādas sāpes, apsārtums, pietūkums vai lobīšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes līmenis

- asins analīzēs;
- urīnpūšļa gļotādas iekaisums ar dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā un biežu neatliekamu vajadzību urinēt (cistīts);
- patoloģiska garšas sajūta (disgeizija);
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, grēmas;
- lūpu iekaisums;
- samazināta ķermeņa masa;
- izdalījumi no deguna;
- muskuļu spazmas;
- drudzis;
- nagu bojājumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- kuņģa vai zarnu sienu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija).

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pūšļu veidošanās vai ādas lobīšanās smagā formā (liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt GIOTRIF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, paciņas un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko GIOTRIF satur

- Aktīvā viela ir afatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 40 mg afatiniba (dimaleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), A tipa krospovidons, magnija stearāts (E470b), hipromeloze (E464), makrogols 400, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), polisorbāts 80 (E433), indigokarmīna (E132) alumīnija laka.

### GIOTRIF ārējais izskats un iepakojums

GIOTRIF 40 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilās un apaļas formas. Tām vienā pusē ir iespiests kods “T40”, bet otrā – uzņēmuma Boehringer Ingelheim logotips.

GIOTRIF apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 1, 2 vai 4 perforētiem dozējamu vienību blisteriem. Katrā blisterī ir 7 × 1 apvalkotās tabletes, un katrs blisteris ir iepakots alumīnija paciņā kopā ar mitruma uzsūcēja maisiņu, kuru nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Island**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes afatinibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas
3. Kā lietot GIOTRIF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GIOTRIF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir GIOTRIF un kādam nolūkam to lieto**

GIOTRIF ir zāles, kas satur aktīvo vielu afatinibu. Tās darbojas, bloķējot par ErbB grupu sauktu olbaltumvielu (ieskaitot *EGFR* [epidermālā augšanas faktora receptoru ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 un ErbB4) darbību. Šīs olbaltumvielas ir iesaistītas vēža šūnu augšanas un izplatīšanās procesā, un tās var ietekmēt izmaiņas (mutācijas) gēnos, kas producē šīs olbaltumvielas. Bloķējot šo olbaltumvielu darbību, šīs zāles var nomākt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto monoterapijā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar specifisku plaušu vēža veidu (nesīkšūnu plaušu vēzi):

- kas konstatēts pēc *EGFR* gēna pārmaiņām (mutācijas). GIOTRIF Jums var būt parakstīts kā pirmais ārstēšanas līdzeklis vai ja iepriekšēja ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama;
- plakanšūnu vēzi, ja iepriekšējā ķīmijterapija ir bijusi nepietiekama.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms GIOTRIF lietošanas**

**Nelietojiet GIOTRIF šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret afatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms GIOTRIF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- esat sieviete, Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg vai Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, ārsts var Jūs rūpīgāk uzraudzīt, jo blakusparādības var būt izteiktākas;
- Jums agrāk ir bijis plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- Jums ir aknu darbības traucējumi. Ārsts var veikt dažas aknu darbības analīzes. Ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama, ja Jums ir smaga aknu slimība;
- Jums agrāk ir bijušas ar acīm saistītas problēmas, piemēram, izteikts acu sausums, acs caurspīdīgā priekšējā slāņa (radzenes) iekaisums vai čūlas, kas skar acs ārējo daļu, vai ja Jūs lietojat kontaktlēcas;
- Jums agrāk ir bijuši sirds darbības traucējumi. Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas caureja. Svarīgi ir sākt ārstēšanu, parādoties pirmajiem caurejas simptomiem;
- ja Jums rodas ādas izsitumi. Svarīgi ir uzsākt agrīnu ādas izsitumu ārstēšanu;
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi. Tie var būt dzīvībai bīstama plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai zarnās, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par plīsumu kuņģa vai zarnu sienā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijušas kuņģa-zarnu trakta čūlas vai divertikuloze, vai ja Jūs vienlaikus ārstē ar pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (lieto sāpju mazināšanai un pietūkuma ārstēšanai) vai ar steroidiem (lieto iekaisuma un alerģiju ārstēšanai), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums rodas akūts acs apsārtums vai sāpes acīs, vai to pastiprināšanās, pastiprināta acs asarošana, neskaidra redze un/vai jutība pret gaismu, jo Jums var būt steidzami nepieciešama ārstēšana.

Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

### **Bērni un pusaudži**

GIOTRIF nav ieteicams lietošanai bērniem vai pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un GIOTRIF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, lietojot pirms GIOTRIF, turpmāk minētās zāles var paaugstināt GIOTRIF līmeni asinīs un līdz ar to paaugstināt arī blakusparādību risku. Tādēļ tās ieteicams lietot, cik vien iespējams vēlāk pēc GIOTRIF. Tas nozīmē ar 6 stundu intervālu (ja zāles jālieto divreiz dienā) vai 12 stundu intervālu (ja zāles jālieto vienreiz dienā) pēc GIOTRIF:

- ritonavīrs, ketokonazols (izņemot šampūna sastāvā), itrakonazols, eritromicīns, nelfinavīrs, sakvinavīrs, ko lieto dažāda veida infekciju ārstēšanai;
- verapamils, hinidīns, amiodarons – lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ciklosporīns A, takrolīms – zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.

Turpmāk minētās zāles var samazināt GIOTRIF efektivitāti:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls – lieto krampju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns, antibiotisks līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai.

Jautājiet ārstam, ja nezināt, kad lietot šīs zāles.

GIOTRIF var paaugstināt citu zāļu līmeni asinīs, ieskaitot šo, bet ne tikai šo:

- sulfasalazīns, ko lieto iekaisuma/infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Pastāstiet par to ārstam pirms šo zāļu lietošanas kopā ar GIOTRIF.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Grūtniecība**

Jums jāizvairās no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var būt grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesis pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi. Tas saistīts ar iespējamu kaitējumu nedzimušajam bērnam.

Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Ārsts kopā ar

Jums nolems, vai ārstēšana ir jāturpina.

Ja plānojat grūtniecību pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas, konsultējieties ar ārstu, jo iespējams Jūsu organisms vēl nav pilnībā izvadījis šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā, jo nav iespējams izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, kas skar redzi (piemēram, apsārtušas un/vai iekaisušas acis, sausas acis, asarošana, jutība pret gaismu) vai spēju koncentrēties un reaģēt, Jums nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr blakusparādība nav izzudusi (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

### **GIOTRIF satur laktozi**

Šīs zāles satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot GIOTRIF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Deva**

Ieteicamā deva ir 40 mg katru dienu.

Ārsts var pielāgot (palielināt vai samazināt) devu atkarībā no tā, cik labi Jūs šīs zāles panesat.

### **Kad GIOTRIF jālieto**

- Svarīgi šīs zāles lietot atsevišķi no uztura.
- Lietojiet šīs zāles vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai
- Ja esat jau paēdis, nogaidiet vismaz 3 stundas un tad lietojiet šīs zāles.
- Lietojiet šīs zāles vienreiz dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdz atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Nesalauziet, nesakodiet un nespiediet tableti.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi negāzēta ūdens.

GIOTRIF jālieto iekšķīgi. Ja Jums ir grūti norīt tableti, izšķīdiniet to glāzē negāzēta ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Iemetiet tableti ūdenī, nespiežot to, un 15 minūtes laiku pa laikam apmaisiet, līdz tablete ir sadalījusies ļoti sīkās daļiņās. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu. Tad piepildiet glāzi ar ūdeni vēlreiz un izdzeriet to, lai būtu drošs, ka ir iedzerts viss zāļu daudzums.

Ja nespējat norīt un Jums ir kuņģa zonde, ārsts Jums var ieteikt ievadīt zāles caur zondi.

### **Ja esat lietojis GIOTRIF vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var pastiprināties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu un nodrošināt atbalstošu aprūpi.

### **Ja esat aizmirsis lietot GIOTRIF**

- Ja līdz nākošās devas lietošanai ir vairāk nekā 8 stundas, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.
  - Ja līdz nākošās devas lietošanai ir mazāk nekā 8 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot tabletes regulāri ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi vienas tabletes vietā), lai aizvietotu izlaisto devu.



### **Ja pārtraucat lietot GIOTRIF**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts Jums tās paraksta. Ja nelietojat šīs zāles tā, kā ārsts tās parakstījis, vēzis var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, GIOTRIF var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu. Dažos gadījumos ārstam var būt jāpārtrauc ārstēšana uz laiku un jāsamazina lietotā deva vai jāpārtrauc ārstēšana ar GIOTRIF pilnīgi.

- **Caureja** (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Caureja, kas ilgst vairāk nekā 2 dienas, vai smagāka caureja var izraisīt šķidruma zudumu (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), zemu kālija līmeni asinīs (bieži) un nieru darbības pasliktināšanos (bieži). Caureju var ārstēt. Rodoties pirmajām caurejas pazīmēm, dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties sazinieties ar ārstu un pēc iespējas ātrāk sāciet pretcaurejas līdzekļu lietošanu. Pirms GIOTRIF lietošanas Jums jābūt pieejamām pretcaurejas zālēm.
- **Ādas izsitumi** (ļoti bieži)  
Ir svarīgi agrīni ārstēt izsitumus. Ja Jums rodas izsitumi, pastāstiet par to ārstam. Ja izsitumu ārstēšana nav efektīva un izsitumi kļūst izteiktāki (piemēram, Jums ir ādas lobīšanās vai veidojas ādas pūšļi), Jums nekavējoties jāinformē ārsts, jo ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar GIOTRIF. Izsitumi var rasties vai pastiprināties saules iedarbībai pakļautajās vietās. Ieteicams nodrošināt aizsardzību pret sauli ar aizsargapģērbu un aizsarglīdzekļiem.
- **Plaušu iekaisums** (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem),  
ko sauc par “intersticiālu plaušu slimību”. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas pirmo reizi vai pēkšņi pastiprinās elpas trūkums, iespējams ar klepu vai drudzi.
- **Acu kairinājums vai iekaisums**  
Var rasties acu kairinājums vai iekaisums (konjunktivīts/sausas acis rodas bieži, bet keratīts – retāk). Pastāstiet ārstam, ja Jums pēkšņi rodas vai pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, piemēram, sāpes acī, acs apsārtums.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ziņots arī par šādām citām blakusparādībām

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- čūliņas un iekaisums mutes dobumā;
- nagu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- deguna asiņošana;
- slikta dūša;
- vemšana;
- nieze;
- sausa āda.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaukstu un pēdu ādas sāpes, apsārtums, pietūkums vai lobīšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes līmenis

- asins analīzēs;
- urīnpūšļa gļotādas iekaisums ar dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā un biežu neatliekamu vajadzību urinēt (cistīts);
- patoloģiska garšas sajūta (disgeizija);
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, grēmas;
- lūpu iekaisums;
- samazināta ķermeņa masa;
- izdalījumi no deguna;
- muskuļu spazmas;
- drudzis;
- nagu bojājumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- kuņģa vai zarnu sienu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija).

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pūšļu veidošanās vai ādas lobīšanās smagā formā (liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt GIOTRIF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, paciņas un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko GIOTRIF satur

- Aktīvā viela ir afatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg afatiniba (dimaleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), A tipa krospovidons, magnija stearāts (E470b), hipromeloze (E464), makrogols 400, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), polisorbāts 80 (E433), indigokarmīna (E132) alumīnija laka.

### GIOTRIF ārējais izskats un iepakojums

GIOTRIF 50 mg apvalkotās tabletes ir tumši zilas un ovālas formas. Tām vienā pusē ir iespiests kods “T50”, bet otrā – uzņēmuma Boehringer Ingelheim logotips.

GIOTRIF apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 1, 2 vai 4 perforētiem dozējamu vienību blisteriem. Katrā blisterī ir 7 × 1 apvalkotās tabletes, un katrs blisteris ir iepakots alumīnija paciņā kopā ar mitruma uzsūcēja maisiņu, kuru nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Island**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.