

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega, valge kuni kollakas õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kood „T20” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega tumesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kood „T30” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar kaksikkumer kaldservadega helesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kood „T40” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne kaksikkumer tumesinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kood „T50” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

GIOTRIF monoteraapiana on näidustatud:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GIOTRIFiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemustega arst.

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

Annustamine

Soovitav annus on 40 mg üks kord ööpäevas.

Seda ravimpreparaati tuleb võtta ilma toiduta. Süüa ei tohi vähemalt 3 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast ravimpreparaadi võtmist (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

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

Annuse suurendamine

Patsientidel, kes taluvad esimese ravitsükli jooksul (EGFRi mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) puhul 21 päeva ja lamerakulise NSCLC puhul 28 päeva) algannust 40 mg ööpäevas (st kellel ei teki kõhulahtisust, nahalöövet, stomatiiti ega muid CTCAE (kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) > 1. astme kõrvaltoimeid), võib kaaluda annuse suurendamist maksimaalselt 50 mg-ni ööpäevas. Annust ei tohi suurendada ühelgi patsiendil, kellel on seda varem vähendatud. Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete tõttu

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

Tabel 1. Teave annuse kohandamise kohta kõrvaltoimete tõttu

CTCAE ^a kõrvaltoimed	Soovitav annustamine	
1. või 2. aste	Mitte katkestada ^b	Annust mitte kohandada
2. aste (pikaajaline ^c või talumatu) või ≥ 3. aste	Katkestada kuni astmeni 0/1 ^b	Jätkata annuse vähendamisega 10 mg ^d kaupa

^a Riikliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid

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

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

^d Kui patsient ei talu annust 20 mg ööpäevas, tuleb kaaluda GIOTRIFiga ravi lõpetamist alatiseks

Kui patsiendil tekivad ägedad või süvenevad respiratoorsed sümptomid, tuleb kaaluda interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) teket, mispuhul tuleb ravi kuni edasise hindamiseni katkestada. IKH diagnoosimisel tuleb GIOTRIFiga ravi lõpetada ja alustada vajaduse korral sobivat ravi (vt lõik 4.4).

Annuse vahelejäämine

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

P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite kasutamine

Kui on vajalik P-gp inhibiitorite võtmine, peab neid manustama erinevatel aegadel, st P-gp inhibiitori annus tuleb manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFI annusest. See tähendab eelistatult 6-tunnist (P-gp inhibiitorite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12-tunnist (P-gp inhibiitorite manustamisel üks kord ööpäevas) vahet GIOTRIFI manustamisega (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel täheldati afatiniibi ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2). Kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 60...89 ml / min / 1,73 m²), mõõduka (eGFR 30...59 ml / min / 1,73 m²) või raske (eGFR 15...29 ml / min / 1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (eGFR 15...29 ml / min / 1,73 m²) patsiente tuleb jälgida ja mittetaluvuse korral tuleb GIOTRIFI annust vähendada.

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

Maksakahjustusega patsiendid

Afatiniibi ekspositsioon ei ole kerge (Childi-Pugh' klass A) ega mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel oluliselt muutunud (vt lõik 5.2). Algannuse kohandamine ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vajalik. Seda ravimpreparaati ei ole raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel uuritud. Selles populatsioonis ei ole ravi soovitatav (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub GIOTRIFI asjakohane kasutus lastel NSCLC näidustusel.

Teiste haigusseisunditega lastel tehtud kliiniline uuring (vt lõigud 5.1 ja 5.2) ei toetanud laste ega noorukite ravi GIOTRIFiga. Ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Seetõttu ei ole laste ega noorukite ravimine selle ravimpreparaadiga soovitatav.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus afatiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFRi mutatsioonide esinemise hindamine

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

Kõhulahtisus

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

Kõhulahtisus võib viia dehüdratsioonini koos neerukahjustusega või ilma selleta, mis on harvadel

juhtudel lõppenud surmaga. Kõhulahtisus esines tavaliselt ravi esimese 2 nädala jooksul. 3. astme kõhulahtisus esines kõige sagedamini ravi esimese 6 nädala jooksul.

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

Nahaga seotud kõrvaltoimed

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

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

Naised, väiksem kehakaal ja olemasolev neerukahjustus

Afatiniibi suuremat ekspositsiooni on täheldatud naissoost patsientidel, väiksema kehakaaluga patsientidel ja olemasoleva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Selle tagajärjel võib suurene da kõrvaltoimete, eriti kõhulahtisuse, lööbe/akne ja stomatiidi tekkerisk. Nende riskiteguritega patsiente on soovitatav hoolikamalt jälgida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

Mitteväikerakk-kopsuvähi raviks GIOTRIFi saavatel patsientidel on teatatud IKH või IKH sarnastest kõrvaltoimetest (nt kopsude infiltratsioon, pneumoniit, äge respiratoorse distressi sündroom, allergiline alveoliit), k.a surmaga lõppenud juhtudest. IKHga sarnastest kõrvaltoimetest teatati 0,7%-l patsientidest, keda raviti kõigis kliinilistes uuringutes GIOTRIFiga (sh 0,5%-l patsientidest, kellel esinesid IKH sarnased CTCAE \geq 3. astme kõrvaltoimed). IKH anamneesiga patsiente ei ole uuritud.

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

Raske maksakahjustus

Ravi ajal selle ravimpreparaadiga on vähem kui 1%-l patsientidest teatatud maksapuudulikkusest, k.a surmajuhtumitest. Neil patsientidel on segavateks teguriteks olnud olemasolev maksahaigus ja/või olemasoleva pahaloolumulise protsessi progresseerumisega seostatud kaasuv haigus. Olemasoleva maksahaigusega patsientidel on soovitatav perioodiline maksafunktsiooni jälgimine. Keskses uuringutes täheldatialaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse 3. astme suurenemist 2,4%-l (LUX-Lung 3) ja 1,6%-l (LUX-Lung 8) annusega 40 mg ööpäevas ravitud patsientidest, kellel olid ravi alguses maksafunktsioonide analüüsitulemused normaalsed. Uuringus LUX-Lung 3 oli ALATi/ASATi aktiivsuse 3. astme suurenemine umbes 3,5 korda suurem patsientidel, kellel esines kõrvalekaldeid ravieelsetes maksafunktsiooni analüüsides. Uuringus LUX-Lung 8 ei täheldatud ALATi/ASATi aktiivsuse 3. astme suurenemist patsientidel,

kellel esines kõrvalekaldeid ravieelsetes maksafunktsiooni analüüsid (vt lõik 4.8). Patsientidel, kelle maksafunktsioon halveneb, võib osutada vajalikuks ravimi manustamise katkestamine (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib GIOTRIFI võtmise ajal raske maksakahjustus, tuleb ravi lõpetada.

Seedetrakti perforatsioonid

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

Keratiit

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

Vasaku vatsakese funktsioon

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

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

Koostoimed P-glükoproteiini (P-gp) kaudu

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

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed ravimite transporteritega

P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorite toimed afatiniibile

In vitro uuringud on näidanud, et afatiniib on P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. Tugevatoimelise P-gp ja BCRP inhibiitori ritonaviiri (200 mg kaks korda ööpäevas 3 päeva jooksul) manustamisel 1 tund enne GIOTRIFI 20 mg ühekordset annust suurenes afatiniibi ekspositsioon 48% (kõveraalne pindala (*area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$)) ja 39% (maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max})). Vastupidiselt oli ritonaviiri samaaegsel manustamisel GIOTRIFI 40 mg annusega või 6 tundi pärast seda afatiniibi suhteline biosaadavus vastavalt 119% ($AUC_{0-\infty}$) ja 104% (C_{max}) ning 111% ($AUC_{0-\infty}$) ja 105% (C_{max}). Seega on soovitatav manustada tugevatoimelisi P-gp inhibiitoreid (muu hulgas ritonaviiri, A-tsüklosporiini, ketokonasooli, itrakonasooli, erütromütsiini, verapamiili, kinidiini, takroliimust, nelfinaviiri, sakvinaaviiri ja amiodarooni) ja GIOTRIFI erinevatel aegadel, eelistatavalt 6- või 12-tunnise vahega (vt lõik 4.2).

P-gp indutseerijate toimed afatiniibile

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

Afatiniibi toimed P-gp substraatidele

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

Koostoimed BCRP kaudu

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

Toidu toime afatiniibile

Suure rasvasisaldusega toidu koosmanustamine GIOTRIFIga vähendas oluliselt afatiniibi ekspositsiooni: C_{max} vähenes ligikaudu 50% ja $AUC_{0-\infty}$ ligikaudu 39%. Seda ravimpreparaati tuleb manustada ilma toiduta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Ettevaatusabinõuna tuleb fertiilses eas naistel soovitada vältida rasestumist GIOTRIFIga ravi saamise ajal. Ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist tuleb kasutada piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kõigil EGFRi vastu suunatud ravimpreparaatidel on potentsiaal kahjustada loodet. Loomkatsed afatiniibiga ei näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Loomkatsed ei ole näidanud teratogeensuse nähte kuni emasloomale surmavate annusteni (kaasa arvatud). Kõrvaltoimed tekkisid ainult toksiliste annuste juures. Siiski olid loomadel saavutatud süsteemsed ekspositsioonid kas sarnases vahemikus patsientidel täheldatutega või nendest väiksemad (vt lõik 5.3.)

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

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetika andmed loomade kohta on näidanud, et afatiniib eritub rinnapiima (vt lõik 5.3). Selle alusel on tõenäoline, et afatiniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Emadel tuleb soovitada vältida rinnaga toitmist selle ravimpreparaadi võtmise ajal.

Fertiilsus

Afatiniibiga pole inimestel fertiilsuse uuringuid tehtud. Saadaolevad mittekliinilised toksikoloogia andmed on näidanud suuremate annuste korral toimeid reproduktiivlunditele. Seetõttu ei saa välistada selle ravimpreparaadi kõrvaltoimet inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GIOTRIF mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal on mõnedel patsientidel teatatud okulaarsetest kõrvaltoimetest (konjunktiviit, kuivsilmsus, keratiit) (vt lõik 4.8),

mis võivad mõjutada patsientide autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete tüüpe seostati üldiselt afatiniibi EGFRi inhibeeriva toimega. Kokkuvõtte kõrvaltoimetest on esitatud tabelis 2. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus ja nahaga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4), kuid ka stomatiit ja paronühhia (vt lisaks tabelid 3, 4 ja 5). Üldiselt kaasnes annuse vähendamisega (vt lõik 4.2) sagedaste kõrvaltoimete esinemissageduse vähenemine.

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

IKH sarnastest kõrvaltoimetest teatati 0,7%-l afatiniibiga ravi saanud patsientidest. On teatatud bulloosetest, villilistest ja eksfoliativsetest nahakahjustustest, sh harvaesinevatest, Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile viitavatest juhtudest, ehkki neil juhtudel esinesid võimalikud teised etioloogiad (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on kokku võetud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedused, mida täheldati kõigis NSCLC uuringutes ja turuletulekujärgselt patsientidel, kes said monoteraapiana GIOTRIFI annuseid 40 mg või 50 mg ööpäevas. Ravimi kõrvaltoimete rühmitamiseks esinemissageduse järgi on kasutatud järgmisi termineid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Ravimi kõrvaltoimete kokkuvõte sageduskategooria järgi

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Paronühhia ¹	Tsüstiit		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Dehüdratsioon Hüpokaleemia		
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia		
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus	Keratiit	
Respiratoorsed, rindkere ja medias-tiinumi häired	Ninaverejooks	Rinorröa	Interstitsiaalne kopsuhaigus	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Stomatiit ² Iiveldus Oksendamine	Düspepsia Keiliit	Pankreatiit Seedetrakti perforatsioon	
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ³ Akneformne dermatiit ⁴ Kihelus ⁵ Kuiv nahk ⁶	Palmaarplantaarse erütrodüsesteesia sündroom Küünte kahjustused ⁸		Stevensi-Johnsoni sündroom ⁷ Toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁷
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Neerude ja kuseteede häired		Neerukahjustus Neerupuudulikkus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Püreksia		
Uuringud		Kehakaalu vähenemine		

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsiooni, küünesängi infektsiooni

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

³ Hõlmab rühma eelistermineid lööbe kohta

⁴ Hõlmab aknet, pustulooset aknet, akneformset dermatiiti

⁵ Hõlmab kihelust, generaliseerunud kihelust

⁶ Hõlmab kuiva nahka, lõhenenud nahka

⁷ Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal

⁸ Hõlmab küünte kahjustusi, onühholüüsi, küünetoksilisust, onühhoklaasi, küünte sissekasvamist, küünte armistumist, onühhomadeesi, küünte värvimuutust, küünte düstroofiat, küünte mägardumist ja onühhogrüfoosi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

	GIOTRIF (40 mg ööpäevas) N = 229			Pemetrekseed/ tsisplatiin N = 111		
	Mis tahes raskusaste	3.	4.	Mis tahes raskusaste	3.	4.
NCI-CTC raskusaste						
MedDRA eelistermin	%	%	%	%	%	%
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Paronühhia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Söögiisu vähenemine	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>						
Ninaverejooks	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatiit ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Keiliit	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneformne dermatiit ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Kuiv nahk ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Kihelus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Uuringud</i>						
Kehakaalu vähenemine	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsiooni, küünesängi infektsiooni

² Hõlmab stomatiiti, aftooset stomatiiti, limaskestast põletikku, suu haavandumist, suu limaskestast erosiooni, limaskestast erosiooni, limaskestast haavandumist

³ Hõlmab rühma eelistermineid lööbe kohta

⁴ Hõlmab aknet, pustulooset aknet, akneformset dermatiiti

⁵ Hõlmab kuiva nahka, lõhenenud nahka

⁶ Hõlmab kihelust, generaliseerunud kihelust

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

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

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsiooni, küünesängi infektsiooni

² Hõlmab tsüstiiti, kuseteede infektsiooni

³ Hõlmab hüpokaleemiat, kaaliumisisalduse vähenemist veres

⁴ Hõlmab rinorröat, ninapõletikku

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

⁶ Hõlmab rühma eelistermineid lööbe kohta

⁷ Hõlmab kihelust, generaliseerunud kihelust

⁸ Hõlmab akneformset dermatiiti, aknet

Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

Patsientidel, kes said 40 mg GIOTRIFI, täheldati kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides (k.a ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemine). Aktiivsuse suurenemine oli peamiselt mööduv ega põhjustanud ravi lõpetamist. ALATi 2. astme (> 2,5...5,0 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN)) suurenemine esines < 8%-l selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidest. 3. astme (> 5,0...20,0 korda üle ULNi) suurenemine esines < 4%-l GIOTRIFiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed GIOTRIFiga ravitud patsientidel, mis esinesid uuringus LUX-Lung 8 vähemalt 10%-l patsientidest, on kokku võetud Riikliku Vähiinstituudi toksilisuse üldiste kriteeriumite (NCI-CTC) astmete järgi tabelis 5.

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

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

* Esinemissagedus mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoimetega patsientidel

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsiooni, küünesängi infektsiooni

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

³ Hõlmab löövete rühma eelistermineid

⁴ Hõlmab aknet, pustulooset aknet, akneformset dermatiiti

Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

Patsientidel, kes said 40 mg GIOTRIFI, täheldati maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekaldeid (k.a ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemine). Aktiivsuse suurenemine oli peamiselt mööduv ega vajanud ravi lõpetamist. ALATi aktiivsuse 2. astme suurenemist esines 1%-l ja 3. astme suurenemist 0,8%-l GIOTRIFiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Suurim afatiniibi annus, mida on I faasi kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsientidel uuritud, on 160 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul ja 100 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. Nende annuste korral täheldatud kõrvaltoimed olid peamiselt dermatoloogilised (lööve/akne) ja gastrointestinaalsed (eriti kõhulahtisus). Üleannustamist 2 tervel täiskasvanul, kes manustasid kumbki 360 mg afatiniibi (osana eri ravimite manustamisest), seostati järgmiste kõrvaltoimetega: iiveldus, oksendamine, asteenia, peapööritus, peavalu, kõhuvalu ja amülaasi aktiivsuse suurenemine (< 1,5 korda üle ULNi). Mõlemad uuritavad taastusid neist kõrvaltoimetest.

Ravi

Ravimipreparaadi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise kahtlusel tuleb ravi GIOTRIFiga peatada ja alustada toetavat ravi.

Näidustuse korral võib imendumata afatiniibi väljutada oksendamise või maoloputuse abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB03

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

ErbB raja deregulatsiooniga mittekliinilistes haigusmudelites blokeerib afatiniib ainsa ainena efektiivselt ErbB retseptori signaalid, mille tulemuseks on kasvaja kasvu pärssimine või kasvaja regressioon. Mittekliinilistes ja kliinilistes tingimustes on afatiniibiga ravile eriti tundlikud NSCLC kasvajakasvatajad sageli esinevate aktiveerivate EGFRi mutatsioonidega (Del 19, L858R) ja vähem sageli esinevate EGFRi mutatsioonidega 18. (G719X) ja 21. (L861Q) eksonis. Piiratud mittekliinilist ja/või kliinilist aktiivsust täheldati NSCLC kasvajakasvatajates, mille 20. eksonis olid insertioonimutatsioonid.

Teise T790Mi mutatsiooni omandamine on omandatud afatiniibiresistentsuse peamine mehhanism ning T790Mi sisaldavate alleelide geenidoos korreleerub resistentsuse määraga *in vitro*. T790Mi mutatsiooni esineb afatiniibiga ravi aegse haiguse progresseerumise korral ligikaudu 50%-l patsientide kasvajakasvatajatest, mis puhul võib järgmise valiku raviks kaaluda T790Mi mutatsioonile suunatud EGFRi türosiini kinaasi inhibiitoreid. Prekliiniliselt on viidatud afatiniibiresistentsuse muudele võimalikele mehhanismidele ning kliiniliselt on täheldatud MET-geeni amplifikatsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

GIOTRIF EGFRi mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientidel

LUX-Lung 3

GIOTRIFi efektiivsust ja ohutust esimese valiku ravina EGFRi mutatsioonidega, lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLCga (staadium IIIB või IV) patsientidel hinnati ülemaailmses randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus. Patsiente skriiniti 29 erineva EGFRi mutatsiooni olemasolu suhtes, kasutades polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) põhinevat meetodit (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Patsiendid randomiseeriti (suhtega 2 : 1) rühmadesse saama kas 40 mg GIOTRIFi üks kord ööpäevas või kuni 6 tsükli pemetrekseedi/tsisplatiini. Randomiseeritud patsientidest olid 65% naised, vanuse mediaan oli 61 aastat, uuringueelne sooritusvõime oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) kriteeriumite järgi 0 (39%) või 1 (61%), 26% olid valgenahalised ja 72% asiadid. 89%-l patsientidest olid tavalised EGFRi mutatsioonid (Del 19 või L858R).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) sõltumatu hinnangu alusel. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldelulemus (*overall survival*, OS) ja objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR). Analüüsimise ajal – 14. novembril 2013 – oli PFSi analüüsimise seisukohast olulisi juhte, st tsentraalse sõltumatu hinnangu kohaselt kas haiguse progresseerumise või patsiendi surma juhte, esinenud afatiniibi rühmas 176 patsiendil (76,5%) ja kemoterapia rühmas 70 patsiendil (60,9%). Efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud joonisel 1 ning tabelites 6 ja 7.

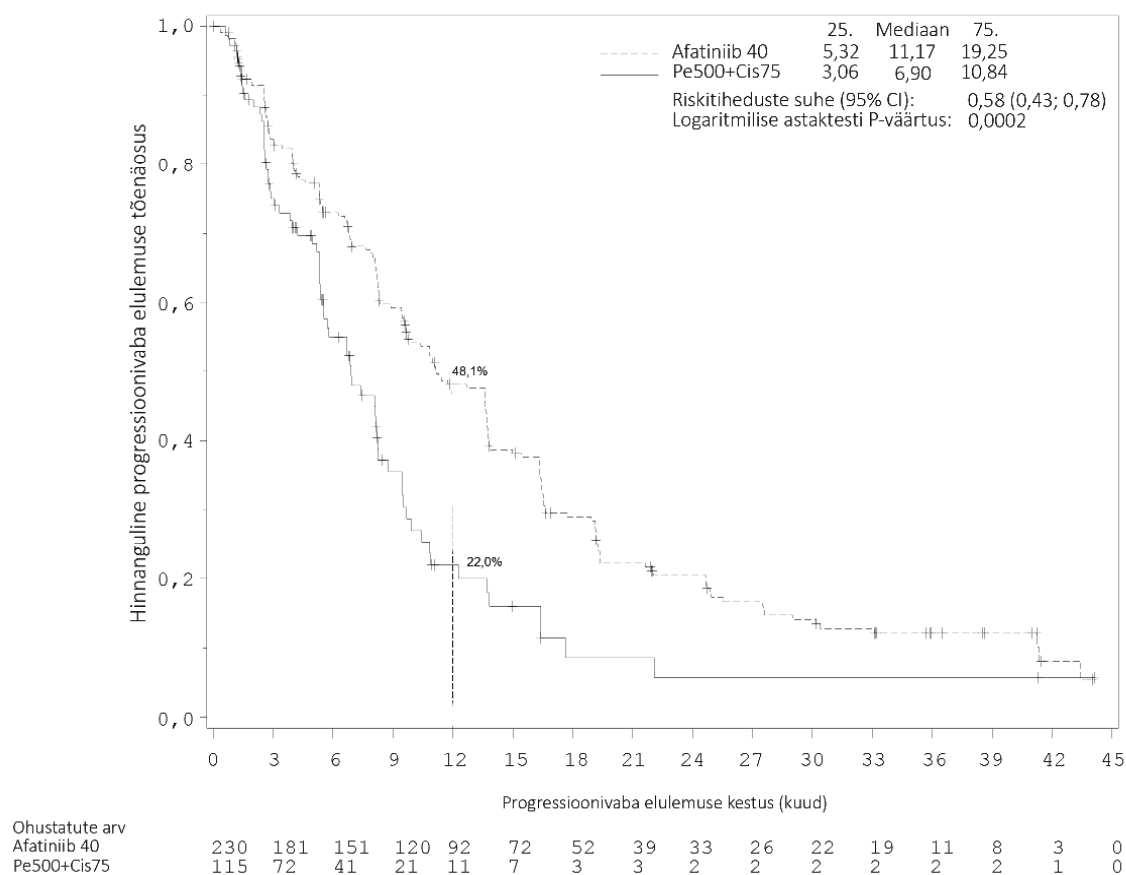
LUX-Lung 6

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

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

Mõlemas uuringus näidati GIOTRIFiga ravitud EGFRi mutatsiooniga patsientidel olulist PFSi paranemist võrreldes kemoterapiaga. Efektiivsuse tulemusnäitajad on kokkuvõtlikult esitatud joonisel 1 (LUX-Lung 3) ning tabelites 6 ja 7 (LUX-Lung 3 ja 6). Tabelis 7 on esitatud kahe tavalise EGFRi mutatsiooniga – Del 19 ja L858R – patsientide alarühmade tulemused.

Joonis 1. Kaplani-Meieri kõver sõltumatu hinnangu alusel saadud PFSi kohta ravirühmade järgi uuringus LUX-Lung 3 (üldpopulatsioon)



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

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

¹ Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFSi/OSi kohta; logistilisel regressioonil põhinev p-väärtus objektiivse ravivastuse määra kohta

² CR (*complete response*) = täielik ravivastus; PR (*partial response*) = osaline ravivastus

HR (*hazard ratio*) = riskitiheduste suhe; PFS = progressioonivaba elulemus; OR (*odds ratio*) = šansside suhe; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik

Tabel 7. PFSi ja OSi tulemusnäitajad, GIOTRIF vs. pemetrekseed/tsisplatiin (LUX-Lung 3) ja GIOTRIF vs. gemtsitabiin/tsisplatiin (LUX-Lung 6) eelnevalt määratletud EGFRi mutatsioonidega (Del 19 ja L858R) patsientide alarühmades (sõltumatu hinnang)

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

¹ Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFSi/OSi kohta

Eelnevalt määratletud tavaliste mutatsioonidega (Del 19 ja L858R kokku) patsientide alarühmades oli GIOTRIFI ja kemoterapia korral PFSi mediaan uuringus LUX-Lung 3 vastavalt 13,6 kuud vs. 6,9 kuud (HR 0,48; 95% CI 0,35...0,66; $p < 0,0001$; $N = 307$) ja uuringus LUX-Lung 6 vastavalt 11,0 kuud vs. 5,6 kuud (HR 0,24; 95% CI 0,17...0,35; $p < 0,0001$; $N = 324$).

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

Tabel 8. Tulemusnäitajad sümptomite osas, GIOTRIF vs. kemoteeraapia uuringutes LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

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

^a väärtused on esitatud GIOTRIFi vs. kemoteeraapia kohta; p-väärtus põhineb logistilisel regressioonil

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

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 oli ühe ravirühmaga II faasi uuring 129 varem EGFRi TKIga ravi mittesaanud patsientidel, kellel oli EGFRi mutatsioonidega IIIB või IV staadiumi kopsu adenokartsinoom. Patsiendid kaasati uuringusse saama esmaravi (N = 61) või teisest ravi (N = 68) (st pärast ühe varasema kemoteeraapia ravirežiimi ebaõnnestumist). 61-l esmaravi saanud patsiendil oli sõltumatu hinnangu kohaselt kinnitatud ORR 65,6% ja haiguse ravile allumise määr (*disease control rate*, DCR) 86,9%. PFSi mediaan oli sõltumatu hinnangu kohaselt 12 kuud. Efektiivsus oli sarnaselt suur nende patsientide rühmas, kes olid saanud varem kemoteeraapiat (N = 68; ORR 57,4%; PFSi mediaan sõltumatu hinnangu kohaselt 8 kuud). OSi uuendatud mediaan esmaravi ja teisese ravi korral oli vastavalt 31,7 kuud ja 23,6 kuud.

LUX-Lung 7

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

Randomiseeritud patsientidest olid 62% naissoost, vanuse mediaan oli 63 eluaastat, 16%-l patsientidest olid ajumetastaasid, ravieelne sooritusvõime ECOGi skaalal oli 0 (31%) või 1 (69%), 57% olid asiaadid ja 43% mitteasiaadid. Patsientide EGFRi mutatsiooniga kasvaproov liigitati kas 19. eksoni deletsioonide (58%) või 21. eksoni L858R asendustena (42%).

Võrdväärsete esmaste tulemusnäitajate hulka kuulusid PFS sõltumatu hinnangu kohaselt ja OS. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid ORR ja DCR. EGFRi mutatsioonidega patsientidel paranesid PFS ja ORR GIOTRIFi toimel märkimisväärselt võrreldes gefitiniibiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad on kokku võetud tabelis 9.

Tabel 9. GIOTRIFI vs. gefitiniibi efektiivsuse tulemusnäitajad (uuring LUX–Lung 7), mis põhinevad esmaanalüüsi tulemustel seisuga august 2015

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitiniib (N = 159)	Riskitiheduste suhe / šansside suhe (95% CI) p-väärtus²
PFSi mediaan (kuud), uuringu üldpopulatsioon	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57...0,95) 0,0165
PFSi määr 18 kuu möödumisel	27%	15%	
PFSi määr 24 kuu möödumisel	18%	8%	
OSi mediaan (kuud)¹, uuringu üldpopulatsioon	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Elus 18 kuu möödumisel	71%	67%	
Elus 24 kuu möödumisel	61%	51%	
Objektiivse ravivastuse määr (CR + PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

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

² PFSi/OSi p-väärtus tugineb stratifitseeritud logaritmilisele astaktestile; objektiivse ravivastuse määra p-väärtus tugineb stratifitseeritud logistilisele regressioonile.

³ CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus

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

GIOTRIFI efektiivsuse analüüs varem EGFRi TKIga ravi mittesaanud patsientidel, kellel on harvaesinevate EGFRi mutatsioonidega tuumorid (LUX-Lung 2, 3 ja 6)

Kolmes GIOTRIFI kliinilises uuringus, milles kasutati prospektiivset tuumori genotüpiseerimist (III faasi uuringud LUX-Lung 3 ja 6 ning ühe ravirühmaga II faasi uuring LUX-Lung 2), analüüsiiti koondandmeid 75-lt varem TKIga ravi mittesaanud patsiendilt, kellel oli kaugelearenenud (IIIb...IV staadium) kopsu adenokartsinoom harvaesinevate EGFRi mutatsioonidega, mida määratleti kui kõiki mutatsioone peale Del 19 ja L858R mutatsioonide. Patsiente raviti GIOTRIFI annusega 40 mg (kõigis kolmes uuringus) või annusega 50 mg (LUX-Lung 2) suukaudselt üks kord ööpäevas.

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

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

GIOTRIF lamerakulise histoloogiaga NSCLC ravis

GIOTRIFI kui teise valiku ravi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud, lamerakulise histoloogiaga NSCLCga patsientidel uuriti ülemaailmses randomiseeritud avatud III faasi uuringus LUX-Lung 8. Patsiendid, kes said esmavalikuna vähemalt 4 tsükli plaatinapõhist ravi, randomiseeriti seejärel suhtes 1 : 1 saama kas GIOTRIFI annuses 40 mg ööpäevas või erlotiniibi annuses 150 mg ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni. Randomiseerimine stratifitseeriti rasside kaupa (ida-aasialased vs. mitte-ida-aasialased). Esmane tulemusnäitaja oli PFS, teisene tulemusnäitaja OS. Muude teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid veel ORR, DCR, muutus kasvaja mõõtmetes ja tervisega seotud elukvaliteet (*health-related quality of life*, HRQOL).

Suurem osa 795-st randomiseeritud patsiendist olid mehed (84%), valgenahalised (73%), praegused või endised suitsetajad (95%) ravieelse sooritusvõimega ECOGi skaalal 1 (67%) ja 0 (33%). Erlotiniibiga võrreldes parendas teise valiku ravimina manustatud GIOTRIF märkimisväärselt lamerakulise NSCLCga patsientide PFSi ja OSi. Efektiivsuse tulemusnäitajad OSi esmase analüüsi ajal, kuhu kaasati kõik randomiseeritud patsiendid, on esitatud joonisel 2 ja tabelis 10.

Tabel 10. GIOTRIFI vs. erlotiniibi tulemusnäitajad uuringus LUX-Lung 8, mis põhinevad OSi esmasel analüüsil, kuhu kaasati kõigi randomiseeritud patsientide andmed

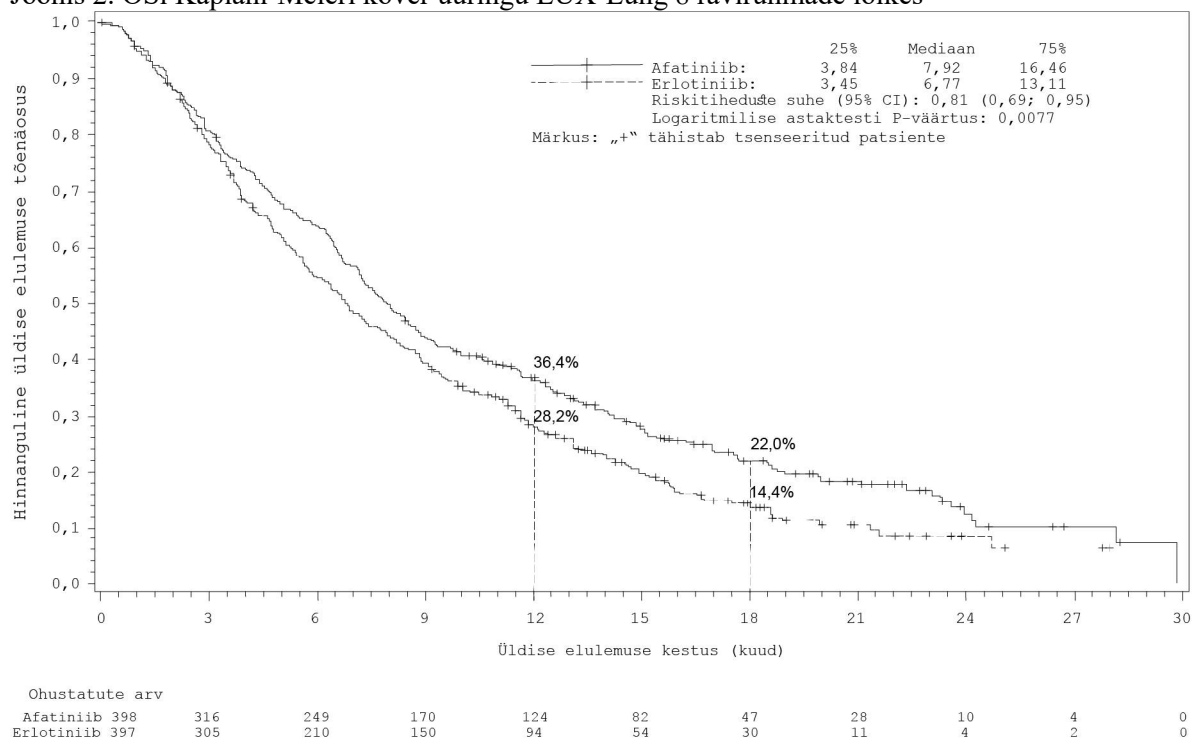
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotiniib (N = 397)	Riskitiheduste suhe / šansside suhe (95% CI)	p-väärtus²
PFS kuudes (mediaan)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS kuudes (mediaan)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Elus 12 kuu möödumisel	36,4%	28,2%		
Elus 18 kuu möödumisel	22,0%	14,4%		
Objektiivse ravivastuse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

¹ CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus

² Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil põhinev p-väärtus PFSi/OSi kohta; logistilisel regressioonil põhinev p-väärtus objektiivse ravivastuse määra kohta

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

Joonis 2. OSi Kaplani-Meieri kõver uuringu LUX-Lung 8 ravirühmade lõikes



PFSi paranemisega kaasnes haigusega seotud sümptomite leevenemine ning haiguse süvenemise viibimine (vt tabel 11).

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

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

^a väärtused on esitatud GIOTRIFI vs. erlotiniibi kohta, p-väärtus tugineb logistilisele regressioonile

^b haiguse süvenemisele kulunud aja p-väärtus tugineb stratifitseeritud logaritmilisele astaktestile

^c p-väärtuseid ei kohandatud mitmekordseks võrdluseks

Efektiivsus EGFRita kasvaja puhul ei ole tõestatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selle ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta NSCLC näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2). Siiski tehti teiste haigustega lastel laste arengu uuring.

GIOTRIFI ohutust ja efektiivsust hinnati avatud, mitmekeskuselises annuse suurendamise I/II faasi uuringus retsidiveerivate/refraktaarsete neuroektodermaalsete kasvaja, rabdomüosarkoomi ja/või teiste, teadaolevalt ErbB raja deregulatsiooniga (olenemata kasvaja histoloogiast) soliidtuumoriga lastel vanuses 2... < 18 aasta. Uuringu annuse tuvastamise osas raviti kokku 17 patsienti. Uuringu osas, milles annust suurendati maksimaalse talutava annuseni ja laiendati ravirühmi, said 39 ErbB raja deregulatsiooni biomarkeritega patsienti GIOTRIFI annuses 18 mg/m² ööpäevas. Laiendamise osas ei täheldatud 38 patsiendil, sh 6 refraktaarse maliigse glioomiga (*high-grade glioma*, HGG) patsiendil, 4 difuusse ajutüve sillaosa glioomiga (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) patsiendil, 8 ependümoomiga patsiendil ja 20 muu histoloogiaga patsiendil mingit objektiivset ravivastust. Ühelaju neuroglia kasvaja ning CLIP2-EGFRi geenimutatsiooniga patsiendil oli kinnitatud osaline ravivastus

(teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). GIOTRIFI kõrvaltoimete profiil lastel langes kokku täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast GIOTRIFI suukaudset manustamist mõõdeti afatiniibi C_{\max} -i ligikadu 2...5 tundi pärast annustamist. C_{\max} -i ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused suurenesid proportsionaalselt veidi enam GIOTRIFI annusevahemikus 20...50 mg. Afatiniibi süsteemne ekspositsioon vähenes 50% võrra (C_{\max}) ja 39% võrra ($AUC_{0-\infty}$), kui ravimit manustati koos suure rasvasisaldusega toiduga võrreldes manustamisega tühja kõhu korral. Eri kasvajatüüpidega tehtud kliinilistest uuringutest saadud populatsiooni farmakokineetiliste andmete alusel mõõdeti $AUC_{\tau,ss}$ keskmine vähenemine 26%, kui söögikord oli 3 tundi enne või 1 tund pärast GIOTRIFI manustamist. Seetõttu ei tohi süüa vähemalt 3 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast GIOTRIFI võtmist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Afatiniib eritub peamiselt sapi/väljaheitega eritumise teel. Kerge (Childi-Pugh' klass A) ja mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel oli ekspositsioon pärast GIOTRIFI 50 mg ühekordse annuse manustamist sarnane tervetel vabatahtlikel täheldatuga. See vastab eri kasvajatüüpidega tehtud kliinilistest uuringutest saadud populatsiooni farmakokineetika andmetele (vt lõik „Populatsiooni farmakokineetika analüüs patsientide erirühmades“ allpool). Algannuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Afatiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetika analüüs patsientide erirühmades

Populatsiooni farmakokineetika analüüs tehti 927 vähiga patsiendil (764 NSCLCga), kes said GIOTRIFI monoterapiat. Algannuse kohandamist ei peetud vajalikuks ühegi järgmise analüüsitud kovariandi puhul.

Vanus

Vanusel ei leitud olevat olulist mõju (vahemikus 28...87 aastat) afatiniibi farmakokineetikale.

Kehakaal

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

Sugu

Naissoost patsientidel oli ekspositsioon plasmas ($AUC_{\tau,ss}$, kehakaalu järgi korrigeeritud) 15% suurem kui meessoost patsientidel.

Rass

Rassil ei olnud populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel mõju afatiniibi farmakokineetikale (analüüs hõlmas Aasia päritolu, valge- ja mustanahaliste patsientide andmeid). Andmed mustanahaliste patsientide kohta olid piiratud.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni analüüside alusel tuvastatud kerge kuni mõõduka maksakahjustusega ei seostunud olulisi muutusi afatiniibi ekspositsioonis. Mõõduka kuni raske maksakahjustuse kohta olid andmed piiratud.

Muud patsiendi näitajad / organismisisesed tegurid

Muud patsiendi näitajad / organismisisesed tegurid, mille leiti olevat oluline mõju afatiniibi ekspositsioonile, olid järgmised: ECOGi sooritusvõime skoor, laktaadi dehüdrogenaasi sisaldus, aluselise fosfataasi sisaldus ja üldvalk. Nende kovariantide individuaalsete toimete suurust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Anamneesis oleval suitsetamisel, alkoholi tarbimisel (piiratud andmed) või maksametastaaside olemasolul ei olnud olulist mõju afatiniibi farmakokineetikale.

Lapsed

Pärast afatiniibi manustamist annuses 18 mg/m² oli ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (AUC ja C_{max}) lastel vanuses 2...< 18 aasta võrreldav nendel täiskasvanutel täheldatuga, kellele manustati 40...50 mg afatiniibi (teave lastel kasutamise kohta vt ka lõik 4.2).

Muu teave ravimite koostoimete kohta

Koostoimed ravimite transpordisüsteemidega

In vitro andmete alusel peetakse ravimite koostoimeid afatiniibiga OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ja OCT3 transporterite inhibeerimise tõttu ebatõenäoliseks.

Koostoimed tsütokroom P450 (CYP) ensüümidega

Inimesel omavad ensüümide katalüüsitud metaboolsed reaktsioonid afatiniibi metabolismis tähtsusetut rolli. Afatiniibi annusest ligikaudu 2% metaboliseerub FMO3 abil ning CYP3A4st sõltuv N-demetüleerumine oli kvantitatiivseks avastamiseks liiga vähene. Afatiniib ei inhibeeri ega indutseeri CYP ensüüme. Seega see ravim ei oma tõenäoliselt koostoimeid teiste ravimitega, mis moduleerivad CYP ensüüme või metaboliseeruvad nende abil.

UDP-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) inhibitsiooni toime afatiniibile

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordsete annuste suukaudsel manustamisel hiirtele ja rottidele leiti, et afatiniibi ägeda toksilise reaktsiooni tekitamise potentsiaal on väike. Suukaudsete korduvate annustega uuringutes kuni 26 nädala jooksul rottidel või 52 nädala jooksul minisigadel täheldati afatiniibi toimet peamiselt nahale (nahamuutused, epiteeli atroofia ja follikuliit rottidel), seedetraktile (kõhulahtisus, mao limaskestast erosioonid, epiteeli atroofia rottidel ja minisigadel) ning neerudele (papillaarne nekroos rottidel). Leiust olenevalt tekkisid need muutused ekspositsioonide korral, mis olid kliiniliselt olulisest ekspositsioonist väiksemad, sellega võrdsed või sellest suuremad. Lisaks täheldati mõlema liigi puhul eri elundites farmakodünaamiliselt vahendatud epiteeli atroofiat.

Reproduktsioonitoksilisus

Toimemehhanismi alusel on kõigil EGFRile suunatud ravimpreparaatidel, k.a GIOTRIFil, loote kahjustamise potentsiaal. Afatiniibiga tehtud embrüofetaalse arengu uuringud ei näidanud teratogeensust. Vastav süsteemne ekspositsioon (AUC) oli kas veidi suurem (rottidel 2,2 korda) või väiksem (küülikutel 0,3 korda) kui patsientidel.

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

Isas- ja emasrottidel tehtud fertiilsuse uuringus, milles kasutati kuni maksimaalselt talutavaid annuseid, ei leitud olulist toimet fertiilsusele. Süsteemne ekspositsioon (AUC₀₋₂₄) isas- ja emasrottidel jäi patsientidel mõõdetud vahemikku või oli sellest väiksem (vastavalt 1,3 ja 0,51 korda). Uuringus rottidel, milles kasutati kuni maksimaalselt talutavaid annuseid, ei leitud olulist toimet pre-/postnataalsele arengule. Emasrottidel täheldatud suurim süsteemne ekspositsioon (AUC₀₋₂₄) oli väiksem kui patsientidel (0,23 korda).

Fototoksilisus

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

Kartsinogeensus

GIOTRIFiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Õhuke polümeerikate

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

GIOTRIF 30, 40 ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVCst/PVDCst perforeeritud üksikannuseline blister. Iga blister on pakendatud lamineeritud alumiiniumist ravimikotikesse koos kuivatusaine kotikesega ning sisaldab 7 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendid suurusega 7 × 1, 14 × 1 või 28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
PRANTSUSMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 20 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

ALUMIINIUMIST RAVIMIKOTIKE 20 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 20 mg jaoks**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 20 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 30 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

ALUMIINIUMIST RAVIMIKOTIKE 30 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 30 mg jaoks**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 30 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 40 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

ALUMIINIUMIST RAVIMIKOTIKE 40 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 40 mg jaoks**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 40 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOKKUVOLDITAV KARP BLISTERPAKENDITELE 50 mg jaoks)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GIOTRIF 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

ALUMIINIUMIST RAVIMIKOTIKE 50 mg jaoks

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
afatinibum

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

Boehringer Ingelheim (logo)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD BLISTERPAKEND 50 mg jaoks**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIOTRIF 50 mg tabletid
afatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. Selle toime blokeerib sellise valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (mis hõlmab muu hulgas epidermaalset kasvufaktori retseptorit [*epidermal growth factor receptor*, EGFR] ehk ErbB1, HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides võib see ravim inhibeerida vähirakkude kasvu ja levikut.

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

- mis tuvastatakse muutusega (mutatsiooniga) EGFRi geenis. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- kui vähk on lamerakulist tüüpi, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

GIOTRIFI ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

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

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil selle ravimi võtmise ajal:

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

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI ei ole soovitatav kasutada lastel ega noorukitel. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

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

Eriti võivad järgmised ravimid suurendada GIOTRIFI kontsentratsiooni veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6-tunnist (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12-tunnist (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) vahet GIOTRIFI manustamisega:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaviir, mida kasutatakse erinevat tüüpi infektsioonide raviks;
- verapamiil, kinidiin, amiodaroon, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus, mis on immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad vähendada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse krampihoogude raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin, mis on tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei ole kindel, millal neid ravimeid võtta, siis pidage nõu oma arstiga.

GIOTRIF võib suurendada teiste ravimite kontsentratsiooni veres; need on muu hulgas järgmised ravimid:

- sulfasalasiin, mida kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Teatage oma arstile enne nende ravimite võtmist koos GIOTRIFiga.

Rasedus ja imetamine

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

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

Annustamine

Soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas.

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

Millal GIOTRIFi võtta

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

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

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

Kui te võtate GIOTRIFi rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

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

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Samuti on teatatud muudest järgmistest kõrvaltoimetest.

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

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

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

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

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätel või jalgadel;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides;
- põie limaskestast põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunne (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kehakaalu vähenemine;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

- Toimeaine on afatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg afatiniibi (dimaleaadina).
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos (E464), makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüsorbaat 80 (E433).

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakad ja ümarad. Nende ühel küljel on pimetrükis kood „T20” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

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

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

Ísland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. Selle toime blokeerib sellise valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (mis hõlmab muu hulgas epidermaalset kasvufaktori retseptorit [*epidermal growth factor receptor*, EGFR] ehk ErbB1, HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides võib see ravim inhibeerida vähirakkude kasvu ja levikut.

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

- mis tuvastatakse muutusega (mutatsiooniga) EGFRi geenis. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- kui vähk on lamerakulist tüüpi, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

GIOTRIFI ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

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

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil selle ravimi võtmise ajal:

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

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI ei ole soovitatav kasutada lastel ega noorukitel. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

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

Eriti võivad järgmised ravimid suurendada GIOTRIFI kontsentratsiooni veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6-tunnist (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12-tunnist (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) vahet GIOTRIFI manustamisega:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaaviir, mida kasutatakse erinevat tüüpi infektsioonide raviks;
- verapamiil, kinidiin, amiodaroon, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus, mis on immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad vähendada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse krampihoogude raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin, mis on tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei ole kindel, millal neid ravimeid võtta, siis pidage nõu oma arstiga.

GIOTRIF võib suurendada teiste ravimite kontsentratsiooni veres; need on muu hulgas järgmised ravimid:

- sulfasalasiin, mida kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Teatage oma arstile enne nende ravimite võtmist koos GIOTRIFiga.

Rasedus ja imetamine

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

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

Annustamine

Soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas.

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

Millal GIOTRIFi võtta

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

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

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

Kui te võtate GIOTRIFi rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

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

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Samuti on teatatud muudest järgmistest kõrvaltoimetest.

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

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

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

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

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätel või jalgadel;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides;
- põie limaskestast põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunne (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kehakaalu vähenemine;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

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

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

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumesinised ja ümarad. Nende ühel küljel on pimetrukis kood „T30” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

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

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

Ísland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. Selle toime blokeerib sellise valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (mis hõlmab muu hulgas epidermaalset kasvufaktori retseptorit [*epidermal growth factor receptor*, EGFR] ehk ErbB1, HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides võib see ravim inhibeerida vähirakkude kasvu ja levikut.

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

- mis tuvastatakse muutusega (mutatsiooniga) EGFRi geenis. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- kui vähk on lamerakulist tüüpi, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

GIOTRIFI ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

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

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil selle ravimi võtmise ajal:

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

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI ei ole soovitatav kasutada lastel ega noorukitel. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

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

Eriti võivad järgmised ravimid suurendada GIOTRIFI kontsentratsiooni veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6-tunnist (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12-tunnist (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) vahet GIOTRIFI manustamisega:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaviir, mida kasutatakse erinevat tüüpi infektsioonide raviks;
- verapamiil, kinidiin, amiodaroon, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus, mis on immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad vähendada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse krampihoogude raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin, mis on tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei ole kindel, millal neid ravimeid võtta, siis pidage nõu oma arstiga.

GIOTRIF võib suurendada teiste ravimite kontsentratsiooni veres; need on muu hulgas järgmised ravimid:

- sulfasalasiin, mida kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Teatage oma arstile enne nende ravimite võtmist koos GIOTRIFiga.

Rasedus ja imetamine

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

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

Annustamine

Soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas.

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

Millal GIOTRIFi võtta

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

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

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

Kui te võtate GIOTRIFi rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

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

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Samuti on teatatud muudest järgmistest kõrvaltoimetest.

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

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

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

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

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätel või jalgadel;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides;
- põie limaskesta põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunne (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kehakaalu vähenemine;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

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

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

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised ja ümarad. Nende ühel küljel on pimeerükis kood „T40” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforeritud üksikannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumist ravimikotikesse koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

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

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

Ísland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid afatiniib

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on GIOTRIF ja milleks seda kasutatakse

GIOTRIF on ravim, mis sisaldab toimeainet afatiniib. Selle toime blokeerib sellise valkude rühma aktiivsust, mida nimetatakse ErbB-perekonnaks (mis hõlmab muu hulgas epidermaalset kasvufaktori retseptorit [*epidermal growth factor receptor*, EGFR] ehk ErbB1, HER2 [ErbB2], ErbB3 ja ErbB4). Need valgud on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga ning neid võivad mõjutada muutused (mutatsioonid) neid tootvates geenides. Nende valkude aktiivsust blokeerides võib see ravim inhibeerida vähirakkude kasvu ja levikut.

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

- mis tuvastatakse muutusega (mutatsiooniga) EGFRi geenis. GIOTRIFI võidakse teile määrata esimese ravina või juhul, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega;
- kui vähk on lamerakulist tüüpi, kui varasem keemiaravi ei ole olnud küllaldase efektiivsusega.

2. Mida on vaja teada enne GIOTRIFI võtmist

GIOTRIFI ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

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

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil selle ravimi võtmise ajal:

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

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

GIOTRIFI ei ole soovitatav kasutada lastel ega noorukitel. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja GIOTRIF

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

Eriti võivad järgmised ravimid suurendada GIOTRIFI kontsentratsiooni veres ning seetõttu suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, kui neid manustada enne GIOTRIFI. Seetõttu tuleb neid manustada ajaliselt võimalikult lahus GIOTRIFist. See tähendab eelistatult 6-tunnist (ravimite manustamisel kaks korda ööpäevas) või 12-tunnist (ravimite manustamisel üks kord ööpäevas) vahet GIOTRIFI manustamisega:

- ritonaviir, ketokonasool (välja arvatud šampoonis), itrakonasool, erütromütsiin, nelfinaviir, sakvinaviir, mida kasutatakse erinevat tüüpi infektsioonide raviks;
- verapamiil, kinidiin, amiodaroon, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- tsüklosporiin A ja takroliimus, mis on immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Järgmised ravimid võivad vähendada GIOTRIFI efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse krampihoogude raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni raviks kasutatav ravimtaim;
- rifampitsiin, mis on tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum.

Kui te ei ole kindel, millal neid ravimeid võtta, siis pidage nõu oma arstiga.

GIOTRIF võib suurendada teiste ravimite kontsentratsiooni veres; need on muu hulgas järgmised ravimid:

- sulfasalasiin, mida kasutatakse põletiku/infektsiooni raviks;
- rosuvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Teatage oma arstile enne nende ravimite võtmist koos GIOTRIFiga.

Rasedus ja imetamine

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

GIOTRIF sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas GIOTRIFi võtta

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

Annustamine

Soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas.

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

Millal GIOTRIFi võtta

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

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

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

Kui te võtate GIOTRIFi rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate GIOTRIFI võtta

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

Kui te lõpetate GIOTRIFI võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Samuti on teatatud muudest järgmistest kõrvaltoimetest.

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

- suu limaskesta haavandid ja põletik;
- küüneinfektsioon;

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

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

- valu, punetus, turse või naha koorumine teie kätel või jalgadel;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides;
- põie limaskestast põletik põletustundega urineerimise ajal ja sage urineerimistung (tsüstiit);
- ebanormaalne maitsetunne (düsgeusia);
- kõhuvalu, seedehäired, kõrvetised;
- huulte põletik;
- kehakaalu vähenemine;
- nohu;
- lihasspasmid;
- palavik;
- küünte probleemid.

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas GIOTRIFI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GIOTRIF sisaldab

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

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

Kuidas GIOTRIF välja näeb ja pakendi sisu

GIOTRIF 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumesinised ja ovaalsed. Nende ühel küljel on pimetrukis kood „T50” ja teisel küljel ettevõtte Boehringer Ingelheim logo.

GIOTRIF õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 perforitud üksikannuselise blisteri. Iga blister sisaldab 7 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti ning on pakitud alumiiniumist ravimikotikesse koos kuivatusaine kotikesega, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

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

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

Ísland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

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