

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg afatinibia (dimaleaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 118 mg laktoosia (monohydraattina).

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg afatinibia (dimaleaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 176 mg laktoosia (monohydraattina).

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg afatinibia (dimaleaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 235 mg laktoosia (monohydraattina).

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg afatinibia (dimaleaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 294 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkea tai kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrettu koodi ”T20” ja toisella puolella kaiverrettu Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummansininen, pyöreä, kaksoiskupera ja viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrettu koodi ”T30” ja toisella puolella kaiverrettu Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleansininen, pyöreä, kaksoiskupera ja viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrettu koodi ”T40” ja toisella puolella kaiverrettu Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummansininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrettu koodi ”T50” ja toisella puolella kaiverrettu Boehringer Ingelheimin logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

GIOTRIF-monoterapia on tarkoitettu

- paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille, kun kasvaimessa on vähintään yksi aktivoiva epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR:n) mutaatio ja jos hoidossa ei ole aiemmin käytetty EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjiä.
- paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen, histologialtaan levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille, kun sairaus on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

GIOTRIF-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

EGFR-mutaatiostatus on selvitettävä ennen Giotrif-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa.

Tämä lääkevalmiste otetaan ilman ruokaa. Potilaan on oltava syömättä vähintään 3 tuntia ennen lääkevalmisteen ottamista ja vähintään 1 tunti sen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

GIOTRIF-hoitoa jatketaan, kunnes tauti alkaa taas edetä tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa (ks. taulukko 1 alla).

Annoksen suurentaminen

Annosta voidaan suurentaa enintään tasolle 50 mg/vrk, jos potilas sietää aloitusannoksen 40 mg/vrk (ts. ei ripulia, ihottumaa, stomatiittia eikä muita CTCAE-luokituksen asteen > 1 haittavaikutuksia) ensimmäisen hoitosyklin ajan (21 päivää EGFR-mutaatiopositiivisessa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja 28 päivää levyepiteeliperäisessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä). Annosta ei pidä koskaan suurentaa, jos potilaan annosta on aiemmin pienennetty. Suurin sallittu annos on 50 mg/vrk.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Oireisia haittavaikutuksia (esim. vaikea/pitkittynyt ripuli tai ihohaitat) voidaan hoitaa tauottamalla lääkkeen käyttö ja pienentämällä annosta tai lopettamalla Giotrif-hoito taulukon 1 mukaisella tavalla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1: Ohjeet annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutukset CTCAE-luokituksen^a mukaan	Suosittelava annostelu	
Aste 1 tai aste 2	Ei tauoteta ^b	Ei annosmuutosta
Aste 2 (pitkittynyt ^c tai sietämätön) tai aste \geq 3	Tauotetaan, kunnes aste 0/1 ^b	Aloitetaan uudelleen 10 mg pienemmällä annoksella ^d

^a Yhdysvaltain National Cancer Institute -instituutin (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokitus

^b Jos potilaalla on ripulia, ripulilääkitys (esim. loperamidi) aloitetaan heti. Jos ripuli pitkittyy, ripulilääkkeen käyttöä jatketaan, kunnes ulosteet eivät enää ole löysiä.

^c > 48 tuntia kestävä ripuli ja/tai > 7 päivää kestävä ihottuma

^d Jos potilas ei siedä annosta 20 mg/vrk, on harkittava Giotrif-hoidon lopettamista pysyvästi.

Interstitiaalisen keuhkosairauden mahdollisuutta on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutteja

hengitystieoireita tai hengitystieoireet pahenevat. Tässä tapauksessa hoito on taotettava arvioinnin ajaksi. Jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus, GIOTRIF-hoito lopetetaan ja aloitetaan asianmukainen hoito tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, se on otettava samana päivänä heti, kun potilas muistaa asian. Jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on kuitenkin alle 8 tuntia, väliin jäänyt annos jätetään ottamatta.

P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien käyttö

Jos potilaan on käytettävä P-gp:n estäjiä, ne on otettava käyttäen porrastettua annostelua, eli P-gp:n estäjän ja GIOTRIF-annoksen ottamisen välillä on oltava ajallisesti mahdollisimman pitkä väli. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos P-gp:n estäjä otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos P-gp:n estäjä otetaan kerran päivässä) eroa GIOTRIF-valmisteen ottoon (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Afatinibialtistuksen havaittiin nousevan potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2). Aloitusannosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) tai vaikeaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa. Tarkkaile vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) ja muuta GIOTRIF-annosta, jos potilas ei sitä siedä.

GIOTRIF-hoitoa ei suositella potilaille, joilla eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² tai jotka saavat dialyysihoitoa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Afatinibialtistus ei muutu merkitsevästi, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Aloitusannosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Hoitoa ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GIOTRIF-valmistetta pediatriisille potilaille ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Kliininen tutkimus pediatriisilla potilailla, joilla oli muita sairauksia, ei tukenut lasten tai nuorten GIOTRIF-hoitoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä lasten ja nuorten hoidossa ei siis suositella.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta. Tabletit nielaistaan kokonaisina veden kera. Jos kokonaisia tabletteja ei voida niellä, tabletit voidaan liuottaa noin 100 millilitraan hiilihapotonta juomavettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Tabletti pudotetaan veteen murskaamattomana ja nestettä sekoitetaan silloin tällöin jopa 15 minuutin ajan, kunnes tabletti on hajonnut pienempiin hiukkasiin. Dispersio otetaan välittömästi. Lasi huuhdellaan noin 100 millilitralla vettä, joka juodaan. Dispersio voidaan antaa myös mahaletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen arviointi

On tärkeää käyttää potilaan EGFR-mutaatiostatuksen arviointiin hyvin validoitua, luotettavaa menetelmää, jotta vältetään vääriltä negatiivisilta ja vääriltä positiivisilta tuloksilta.

Ripuli

GIOTRIF-hoidon aikana on ilmoitettu ripulia, myös vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Ripuli voi johtaa nestehukkaan, johon joko liittyy tai ei liity munuaisten vajaatoiminta. Tämä on johtanut harvinaisissa tapauksissa kuolemaan. Ripuli kehittyi yleensä ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Asteen 3 ripulia esiintyi yleisimmin ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana.

Etenkin ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana on tärkeää, että heti ripulin ensimerkkien ilmetessä aloitetaan aktiivinen hoito riittävällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä. Hoidossa käytettävien ripulilääkkeiden (esim. loperamidi) annosta suurennetaan tarvittaessa suurimpaan hyväksytyyn suositusannokseen asti. Ripulilääkkeitä on oltava välittömästi potilaan saatavilla, jotta hoito voidaan aloittaa heti ripulin ensimerkkien ilmetessä ja sitä voidaan jatkaa, kunnes löysiä ulosteita ei ole esiintynyt 12 tuntiin. Jos potilaalla on vaikea ripuli, GIOTRIF-hoidon tauottaminen ja annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle kehittyä nestehukka, on ehkä tarpeen antaa elektrolyyttejä ja nesteitä laskimoon.

Ihohaitat

Tätä lääkevalmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu ihottumaa/aknea (ks. kohta 4.8). Ihottuma ilmenee yleensä lievänä tai keskivaikeana punoittavana ja aknemaisena ihottumana, joka voi kehittyä auringonvalolle altistuneille ihoalueille tai pahentua näillä ihoalueilla. Jos potilas altistuu auringolle, hänen on aiheellista käyttää suojaavaa vaatekangasta ja aurinkovoidetta. Ihoreaktioiden varhainen hoito (esim. kosteusvoiteet, antibiootit) voi mahdollistaa GIOTRIF-hoidon jatkamisen ilman taukoja. Vaikean ihoreaktion yhteydessä voi myös olla tarpeen tauottaa hoito, pienentää annosta (ks. kohta 4.2), ryhtyä muihin hoitotoimiin ja ohjata potilas erikoislääkärille, jolla on kokemusta tällaisten ihoreaktioiden hoidosta.

Potilailla on ilmoitettu vesikelloisia, rakkuloivia ja hilseileviä ihoreaktioita, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa voineet viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin. Tämän lääkevalmisteen käyttö on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalle kehittyä vaikea vesikelloinen, rakkuloiva tai hilseilevä ihoreaktio (ks. kohta 4.8).

Naissukupuoli, pienipainoisuus ja munuaisten vajaatoiminta

Afatinibialtistuksen on havaittu suurentuneen naisilla, pienipainoisilla potilailla ja potilailla, joilla on entuudestaan munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tämä voi suurentaa haittavaikutusten, etenkin ripulin, ihottuman/aknen ja stomatiitin riskiä. Jos potilaalla on näitä riskitekijöitä, tiiviimpi seuranta on tarpeen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Potilailla, jotka ovat saaneet GIOTRIF-hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, on ilmoitettu interstitiaalista keuhkosairautta tai sen kaltaisia haittavaikutuksia (esim. keuhkoinfiltraatti, pneumoniitti, akuutti hengitysvajaus, allerginen alveoliitti), myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 0,7 %:lla GIOTRIF-valmistetta saaneista potilaista (mukaan lukien 0,5 %:lla potilaista, joilla oli CTCAE-luokituksen astetta ≥ 3 edustavia interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia). Potilaita, joilla on anamneesissa interstitiaalinen keuhkosairaus, ei ole arvioitu.

Jos potilaalle kehittyä akuutisti alkavia keuhko-oireita (hengenahdistus, yskä, kuume) ja/tai keuhko-oireet pahenevat selittämättömästi, huolellinen arviointi on aina tarpeen interstitiaalisen keuhkosairauden poissulkemiseksi. Tämän lääkevalmisteen käyttö on tauotettava näiden oireiden arvioinnin ajaksi. Jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus, GIOTRIF-hoito lopetetaan pysyvästi ja asianmukainen hoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemantapauksia, on ilmoitettu alle 1 %:lla potilaista lääkehoidon aikana. Näillä potilailla esiintyi sekoittavina tekijöinä aiempaa maksasairautta ja/tai liitännäissairauksia, joilla oli yhteys potilaan syöpätaudin etenemiseen. Säännöllisiä maksan toimintakokeita suositellaan, jos potilaalla on entuudestaan maksasairaus. Keskeisissä tutkimuksissa

asteen 3 alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) ja aspartaattiamiinotransferaasiarvojen (ASAT) suurenemista havaittiin 2,4 %:lla (LUX-Lung 3) ja 1,6 %:lla (LUX-Lung 8) potilaista, jotka käyttivät annosta 40 mg/vrk ja joiden maksa-arvot olivat lähtötilanteessa normaalit. Potilailla, joiden maksa-arvoissa oli lähtötilanteessa poikkeavuuksia, asteen 3 kohoamat ALAT-/ASAT-arvoissa olivat LUX-Lung 3 -tutkimuksessa noin 3,5-kertaisia. LUX-Lung 8 -tutkimuksessa ei havaittu asteen 3 kohoamia ALAT-/ASAT-arvoissa potilailla, joiden maksa-arvoissa oli lähtötilanteessa poikkeavuuksia, (ks. kohta 4.8). Hoidon tauottaminen voi olla tarpeen, jos potilaan maksatoiminta heikkenee (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle kehittyy GIOTRIF-hoidon aikana vaikea maksan vajaatoiminta, hoito on lopetettava.

Maha-suolikanavan perforaatiot

Maha-suolikanavan perforaatiota, myös kuolemantapauksia, on ilmoitettu GIOTRIF-hoidon aikana 0,2 %:lla potilaista kaikissa satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Useimmissa tapauksissa maha-suolikanavan perforaatioon liittyi muita tiedossa olevia riskitekijöitä, kuten muu samanaikainen lääkitys (esim. kortikosteroidit, tulehduskivulääkkeet tai angiogeneesiä estävät lääkkeet), aiempi maha-suolikanavan haavauma, piilevä umpipussitauti, ikä tai suolistometastaasit perforaatiokohdissa. Jos potilaalla ilmenee maha-suolikanavan perforaatio GIOTRIF-hoidon aikana, hoito on lopetettava pysyvästi.

Keratiitti

Jos potilaalla on esim. akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön sumenemista, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta, hänet on ohjattava nopeasti silmätautien erikoislääkärin hoitoon. Jos potilaalla todetaan vahvistetusti haavainen keratiitti, hoito on tauotettava tai lopetettava. Jos potilaalla todetaan keratiitti, hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä on punnittava tarkoin. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on anamneesissa keratiitti, haavainen keratiitti tai vaikeaa silmän kuivuutta. Myös piilolinssien käyttö on keratiitin ja haavaumien riskitekijä (ks. kohta 4.8).

Vasemman kammion toiminta

HER2:n estoon on liittynyt vasemman kammion toimintahäiriöitä. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustiedot eivät viittaa siihen, että tämä lääkevalmiste vaikuttaisi haitallisesti sydämen supistuvuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla on poikkeava vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) tai muuta merkittävää sydänanamneesissa. Jos potilaalla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä tai mahdollisesti LVEF-arvoon vaikuttava tila, on harkittava sydämen toiminnan seuranta, johon kuuluu LVEF-arviointi lähtötilanteessa ja hoidon aikana. Myös potilaille, joille kehittyy hoidon aikana relevantteja sydänoireita/-löydöksiä, on harkittava sydäntoiminnan seuranta, johon kuuluu LVEF-arviointi.

Jos potilaan ejektiofraktio alittaa viitearvojen alarajan, on harkittava sydänkonsultaatiota ja hoidon tauottamista tai lopettamista.

P-glykoproteiiniin (P-gp) liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito voimakkailla P-gp:n indusoreilla voi pienentää afatinibialtistusta (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kuljetusjärjestelmien kanssa

P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjien vaikutukset afatinibiin
In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että afatinibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Kun ritonaviiria, joka on voimakas P-gp:n ja BCRP:n estäjä, annettiin (200 mg kahdesti vuorokaudessa 3 päivän ajan) 1 tunti ennen 20 mg:n GIOTRIF-kerta-annosta, afatinibialtistus suureni 48 % (pitoisuus-aika-käyrän

alapuolinen pinta-ala [$AUC_{0-\infty}$] ja 39 % (lääkkeen huippupitoisuus plasmassa [C_{max}]). Kun ritonaviiri puolestaan annettiin yhtä aikaa 40 mg:n GIOTRIF-annoksen kanssa tai 6 tuntia sen jälkeen, afatinibin suhteellinen hyötyosuus oli 119 % ($AUC_{0-\infty}$) ja 104 % (C_{max}) samanaikaisesti annettaessa ja 111 % ($AUC_{0-\infty}$) ja 105 % (C_{max}), kun ritonaviiri annettiin 6 tuntia GIOTRIF-annoksen jälkeen. Sen vuoksi on suositeltavaa antaa voimakkaat P-gp:n estäjät (mm. ritonaviiri, siklosporiini A, ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, verapamiili, kinidiini, takrolimuusi, nelfinaviiri, sakinaviiri ja amiodaroni) porrastetusti, mieluiten niin, että aikaa P-gp:n estäjän annon ja GIOTRIF-valmisteen annon välille jää 6 tai 12 tuntia (ks. kohta 4.2).

P-gp:n indusorien vaikutukset afatinibiin

Aikaisempi hoito voimakkaasti P-gp-toimintaa indusoivalla rifampisiinilla (600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) pienensi plasman afatinibialtistusta 34 % ($AUC_{0-\infty}$) ja 22 % (C_{max}) 40 mg:n GIOTRIF-kerta-annoksen jälkeen. Voimakkaat P-gp:n indusorit (mm. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) voivat pienentää afatinibialtistusta (ks. kohta 4.4).

Afatinibin vaikutukset P-gp:n substraatteihin

In vitro -tietojen perusteella afatinibi on kohtalainen P-gp:n estäjä. Kliinisten tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin epätodennäköiseltä, että GIOTRIF-hoito muuttaisi muiden P-gp:n substraattien pitoisuuksia plasmassa.

Yhteisvaikutukset BCRP:n kanssa

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että afatinibi on BCRP-kuljettajaproteiinin substraatti ja estäjä. Afatinibi saattaa suurentaa suun kautta annettavien BCRP:n substraattien (mm. rosuvastatiinin ja sulfasalatsiinin) hyötyosuutta.

Ruoran vaikutus afatinibiin

GIOTRIF-valmisteen otto runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi afatinibialtistusta merkitsevästi. C_{max} pieneni noin 50 % ja $AUC_{0-\infty}$ noin 39 %. Tämä lääkevalmiste on otettava ilman ruokaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on varmuuden vuoksi kehotettava välttämään raskaaksi tulemistä GIOTRIF-hoidon aikana. Asianmukaista ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Mekanismin perusteella kaikki EGFR-toimintaan vaikuttavat täsmälääkkeet voivat aiheuttaa haittaa sikiölle.

Afatinibilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa ei ole havaittu näyttöä teratogeenisuudesta, kun annokset olivat jopa emon kuolemaan johtavia. Haitallisia muutoksia esiintyi vain toksisia annoksia käytettäessä. Eläinten systeeminen altistus oli kuitenkin joko samaa luokkaa kuin potilailla tai tätä pienempi (ks. kohta 5.3).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tämän lääkevalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ihmisille koituvaa riskiä ei siis tunneta. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa GIOTRIF-hoidon aikana tai sen jälkeen, naiselle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Eläinkokeista saadut farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että afatinibi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). On siis todennäköistä, että afatinibi erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Äitejä on kehotettava olemaan imettämättä tämän lääkevalmisteen käytön aikana.

Hedelmällisyys

Afatinibin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisellä. Saatavilla olevat ei-kliiniset toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että suuremmat annokset vaikuttavat sukuelimiin. Mahdollisuutta, että tämän lääkevalmisteen käyttö vaikuttaa haitallisesti ihmisen hedelmällisyyteen, ei siis voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GIOTRIF-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon aikana joillakin potilailla on ilmoitettu silmähaittoja (konjunktiviitti, kuivasilmäisyys, keratiitti) (ks. kohta 4.8), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutustyypit liittyivät yleensä afatinibin vaikutustapaan eli EGFR-toiminnan estoon. Yhteenveto kaikista haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 2. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli ja ihohaitat (ks. kohta 4.4) sekä stomatiitti ja kynsivallintulehdus (ks. myös taulukot 3, 4 ja 5). Yleisesti ottaen annoksen pienentäminen (ks. kohta 4.2) johti yleisten haittavaikutusten esiintymistiheyden pienenemiseen.

Potilailla, jotka olivat saaneet GIOTRIF-valmistetta 40 mg kerran vuorokaudessa, annosta pienennettiin haittavaikutusten vuoksi 57 %:lla potilaista LUX-Lung 3 -tutkimuksessa ja 25 %:lla potilaista LUX-Lung 8 -tutkimuksessa. LUX-Lung 3 -tutkimuksessa 1,3 % potilaista lopetti hoidon ripulin ja 0 % ihottuman/aknen vuoksi. LUX-Lung 8 -tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 3,8 % ja 2,0 %.

Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 0,7 %:lla afatinibihoitoa saaneista potilaista. Potilailla ilmoitettiin vesikelloisia, rakkuloivia ja hilseileviä ihoreaktioita, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa voineet viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin. Näissä tapauksissa ihoreaktioille oli kuitenkin myös muita vaihtoehtoisia etiologisia syitä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään yhteenveto haittavaikutusten esiintymistiheyksistä. Tiedot ovat kaikista sellaisista ei-pienisoluisen keuhkosityövän tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen kerätyistä kokemuksista, joissa GIOTRIF-vuorokausiannos oli 40 mg tai 50 mg ja valmistetta käytettiin monoterapiana. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutusten yhteenveto yleisyyssuokittain

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot	Kynsivallintulehdus ¹	Virtsarakkotulehdus		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka Hypokalemia		
Hermosto		Makuaistin muutokset		
Silmät		Konjunktiviitti Kuivasilmäisyys	Keratiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Voimakas nuha	Interstitiaalinen keuhkosairaus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Stomatiitti ² Pahoinvointi Oksentelu	Dyspepsia Huulitulehdus	Pankreatiitti Maha-suolikanavan perforaatio	
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma ³ Aknemainen dermatiitti ⁴ Kutina ⁵ Ihon kuivuus ⁶	Käsi-jalkaoireyhtymä Kynsisairaudet ⁸		Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁷ Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁷
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit		
Munuaiset ja virtsatie		Munuaistoiminnan heikkeneminen / munuaisten vajaatoiminta		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume		
Tutkimukset		Painon lasku		

¹ Mukana kynsivallintulehdus, kynsi-infektio, kynsimarron infektio

² Mukana stomatiitti, aftainen stomatiitti, limakalvotulehdus, suun haavaumat, suun limakalvon eroosiot, limakalvon eroosiot, limakalvon haavaumat

³ Mukana useita ihottumatyyppejä

⁴ Mukana akne, pustulaarinen akne, aknemainen dermatiitti

⁵ Mukana kutina, yleistynyt kutina

⁶ Mukana ihon kuivuus, ihon rohtuminen

⁷ Perustuu markkinoille tulon jälkeen kerättyihin kokemuksiin

⁸ Mukana kynsisairaus, kynnen irtoaminen, kynsitoksisuus, kynnen murtuminen, sisäänkasvanut kynsi, kuoppaiset kynnet, kynsihuo, kynsien värjäytyminen, kynsien surkastuminen, harjanteiden muodostuminen kynsiin ja kotkankyntisyys

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Taulukoissa 3 ja 4 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyi LUX-Lung 3- ja LUX-Lung 7 -tutkimusten GIOTRIF-ryhmässä hyvin yleisesti eli vähintään 10 %:lla potilaista. Haittavaikutukset on esitetty Yhdysvaltain NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen (NCI-CTC) asteiden mukaisesti.

Taulukko 3: LUX-Lung 3 -tutkimuksessa esiintyneet hyvin yleiset haittavaikutukset

	GIOTRIF (40 mg/vrk) N = 229			Pemetreksedi/ sisplatiini N = 111		
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektiot</i>						
Kynsivallintulehdus ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						
Ruokahalun heikkeneminen	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>						
Nenäverenvuoto	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Ruoansulatuselimistö</i>						
Ripuli	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatiitti ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Huulitulehdus	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>						
Ihottuma ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Aknemainen dermatiitti ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Ihon kuivuus ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Kutina ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Tutkimukset</i>						
Painon lasku	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Mukana kynsivallintulehdus, kynsi-infektio, kynsimarron infektio² Mukana stomatiitti, aftainen stomatiitti, limakalvotulehdus, suun haavaumat, suun limakalvon eroosiot, limakalvon eroosiot, limakalvon haavaumat³ Mukana useita ihottumatyyppejä⁴ Mukana akne, pustulaarinen akne, aknemainen dermatiitti⁵ Mukana ihon kuivuus, ihon rohtuminen⁶ Mukana kutina, yleistynyt kutina

Taulukko 4: Hyvin yleiset haittavaikutukset LUX-Lung 7 -tutkimuksessa

	GIOTRIF (40 mg/vrk) N = 160			Gefitinibi N = 159		
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4
NCI-CTC-luokituksen mukainen aste						
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektiot</i>						
Kynsivallintulehdus ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Virtsarakkotulehdus ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						
Ruokahalun heikkeneminen	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>						
Voimakas nuha ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Nenäverenvuoto	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Ruoansulatuselimistö</i>						
Ripuli	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatiitti ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Pahoinvointi	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Oksentelu	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Maksa ja sappi</i>						
ALAT-arvon suureneminen	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>						
Ihottuma ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Ihon kuivuus	32,5	0	0	39,6	0	0
Kutina ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Aknemainen dermatiitti ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>						
Kuume	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Tutkimukset</i>						
Painon lasku	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Mukana kynsivallintulehdus, kynsi-infektio, kynsimarron infektio

² Mukana virtsarakkotulehdus, virtsatieinfektio

³ Mukana hypokalemia, veren kaliumpitoisuuden lasku

⁴ Mukana voimakas nuha, nenän tulehdus

⁵ Mukana stomatiitti, aftainen stomatiitti, limakalvotulehdus, suun haavaumat, limakalvon eroosiot

⁶ Mukana useita ihottumatyyppejä

⁷ Mukana kutina, yleistynyt kutina

⁸ Mukana aknemainen dermatiitti, akne

Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

40 mg:n GIOTRIF-annoksia käyttäneillä potilailla havaittiin maksan toimintakokeissa poikkeavuuksia, mm. ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen. Asteen 2 (> 2,5–5,0 × viitevälin yläraja [ULN]) ALAT-arvojen suurenemista esiintyi < 8 %:lla tätä lääkevalmistetta käyttäneistä potilaista. Asteen 3 (> 5,0–20,0 × ULN) arvojen suurenemista esiintyi < 4 %:lla GIOTRIF-valmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyi LUX-Lung 8 -tutkimuksen GIOTRIF-ryhmässä hyvin yleisesti eli vähintään 10 %:lla potilaista. Haittavaikutukset on esitetty Yhdysvaltain NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen (NCI-CTC) asteiden mukaisesti.

Taulukko 5: LUX-Lung 8 -tutkimuksessa esiintyneet hyvin yleiset haittavaikutukset*

	GIOTRIF (40 mg/vrk) N = 392			Erlotinibi N = 395		
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4
NCI-CTC-luokituksen mukainen aste						
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektiot</i>						
Kynsivallintulehdus ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						
Ruokahalun heikkeneminen	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Ruoansulatuselimistö</i>						
Ripuli	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatiitti ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Pahoinvointi	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>						
Ihottuma ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Aknemainen dermatiitti ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Potilailla kaikista syistä ilmenneiden haittavaikutusten yleisyys

¹ Mukana kynsivallintulehdus, kynsi-infektio, kynsimarron infektio

² Mukana stomatiitti, aftainen stomatiitti, limakalvotulehdus, suun haavaumat, suun limakalvon eroosiot, limakalvon eroosiot, limakalvon haavaumat

³ Mukana useita ihottumatyyppejä

⁴ Mukana akne, pustulaarinen akne, aknemainen dermatiitti

Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

40 mg:n GIOTRIF-annoksia käyttäneillä potilailla havaittiin maksan toimintakokeissa poikkeavuuksia, mm. ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen. Asteen 2 ALAT-arvojen suurenemista esiintyi 1 %:lla ja asteen 3 arvojen suurenemista 0,8 %:lla GIOTRIF-valmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Suurin afatinibiannos, jota arvioitiin rajallisessa potilasjoukossa vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa, oli 160 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan ja 100 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Näillä annoksilla havaitut haittavaikutukset olivat lähinnä ihoreaktioita (ihottuma/akne) ja ruoansulatuskanavan oireita (etenkin ripulia). Kaksi tervettä nuorta sai yliannostuksen, jossa kumpikin otti suun kautta 360 mg afatinibia (ja lisäksi muita lääkkeitä). Tähän liittyviä haittatapahtumia olivat pahoinvointi, oksentelu, voimattomuus, huimaus, päänsärky, vatsakipu ja amylaasipitoisuuden suureneminen ($< 1,5 \times \text{ULN}$). Molemmat toipuivat haittatapahtumistaan.

Hoito

Tämän lääkevalmisteiden yliannostukselle ei ole spesifistä vastalääkettä. Epäillyissä yliannostustapauksissa GIOTRIF tauotetaan ja aloitetaan elintoimintoja tukeva hoito.

Imeytymätön afatinibi voidaan tarvittaessa eliminoida oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB03

Vaikutusmekanismi

Afatinibi on voimakas ja selektiivinen irreversiibeli ErbB-perheen salpaaja. Afatinibi sitoutuu kovalenttisesti kaikkiin ErbB-perheen molekyylien EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4 muodostamiin homo- ja heterodimeereihin ja estää irreversiibelisti niiden signaloinnin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Reseptorimutaatioiden ja/tai -amplifikaation ja/tai reseptorin ligandin yli-ilmentymisen aiheuttama poikkeava ErbB-signaalointi vaikuttaa syöpätaudin fenotyyppiin. EGFR-mutaatio tuottaa keuhkosityövän tietyn molekylaarisen alatyypin.

Ei-kliinisissä tautimalleissa, joissa ErbB-reitin säätely on häiriintynyt, afatinibin käyttö monoterapiana salpaa tehokkaasti ErbB-reseptorin signalointia, mikä estää kasvaimen kasvua tai johtaa kasvaimen regressioon. Erityisen herkkiä afatinibihoidolle sekä kliinisesti että ei-kliinisesti ovat ei-pienisoluisen keuhkosityövän kasvaimet, joissa on yleisiä aktivoivia EGFR-mutaatioita (Del 19, L858R) ja useita harvinaisempia EGFR-mutaatioita eksonissa 18 (G719X) ja eksonissa 21 (L861Q). Ei-pienisoluisissa keuhkosityöpäkasvaimissa, joissa on eksonin 20 insertiomutaatioita, on todettu rajallista ei-kliinistä ja/tai kliinistä tehoa.

Sekundaarisen T790M-mutaation synty on merkittävä hankinnaisen afatinibiresistenssin mekanismi, ja T790M:n sisältävän alleelin geenimäärä korreloi resistenssin asteen kanssa *in vitro*. T790M-mutaatio löytyy noin 50 %:sta potilaiden kasvaimia, kun sairaus etenee afatinibihoidossa, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehdoksi voidaan harkita T790M-kohdennettua EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjää. Prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu muita mahdollisia afatinibiresistenssin mekanismeja ja sen lisäksi kliinisesti on havaittu MET-geenin amplifikaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

GIOTRIF-hoito EGFR-mutaatiopositiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

LUX-Lung 3

GIOTRIF-valmisteen tehoa ja turvallisuutta EGFR-mutaatiopositiivisen paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (aste IIIB tai IV) ensilinjan hoitona arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa maailmanlaajuisessa monikeskustutkimuksessa. Potilaat seulottiin 29:n eri EGFR-mutaation suhteen PCR-pohjaisella menetelmällä (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan 40 mg:n GIOTRIF-annoksia kerran vuorokaudessa tai enintään 6 hoitajaksoa pemetreksedi-/sisplatiinihoitoa. Satunnaistetuista potilaista 65 % oli naisia, mediaani-ikä oli 61 vuotta ja lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (39 %) tai 1 (61 %). Potilaista 26 % oli valkoihoisia ja 72 % aasialaisia. Potilaista 89 %:lla esiintyi yleisiä EGFR-mutaatioita (Del 19 tai L858R).

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattomaan arvioon perustuva etenemisivapaa elinaika (PFS), toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika ja objektiivinen vaste. Analyysihetkellä 14.11.2013 esiintyi 176 potilaalla (76,5 %) afatinibiryhmässä ja 70 potilaalla (60,9 %) solunsalpaajaryhmässä jokin sellainen tapahtuma, joka vaikutti PFS-analyysiin, eli keskitetyn riippumattoman arvion mukainen sairauden eteneminen tai kuolema. Tehoa kuvaavat tulokset on esitetty kuvassa 1 sekä taulukoissa 6 ja 7.

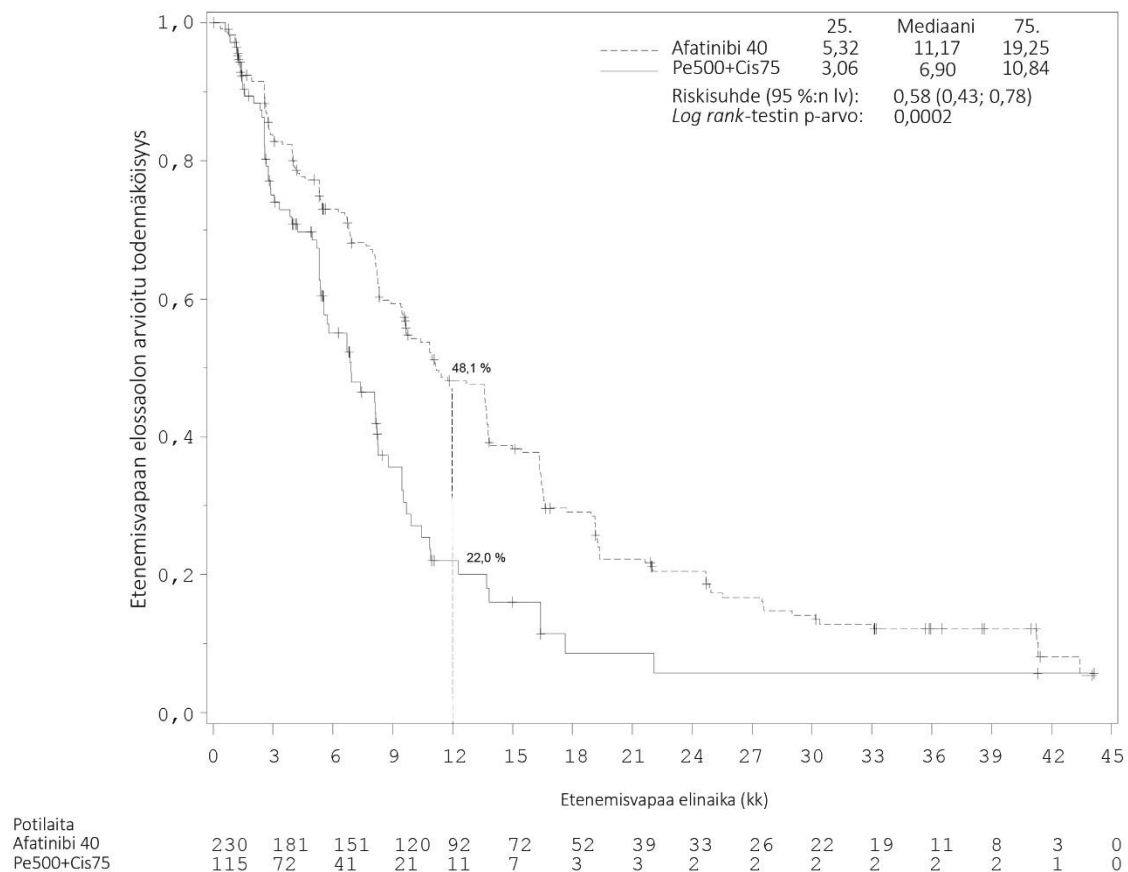
LUX-Lung 6

GIOTRIF-valmisteen tehoa ja turvallisuutta EGFR-mutaatiopositiivista paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä keuhkojen adenokarsinoomaa (aste IIIB/IV) sairastavilla aasialaisilla potilailla

arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa. Kuten LUX-Lung 3 -tutkimuksessa, ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, EGFR-mutaatiot seulottiin TheraScreen®-menetelmällä (EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Satunnaistetuista potilaista 65 % oli naisia, mediaani-ikä oli 58 vuotta ja kaikki potilaat olivat etniseltä alkuperältään aasialaisia. Tutkimuspopulaation potilaista 89 %:lla esiintyi yleisiä EGFR-mutaatioita.

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskitettyyn riippumattomaan arvioon perustuva etenemisvapaa elinaika, toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika ja objektiivinen vaste. Etenemisvapaa elinaika parani EGFR-mutaatiopositiivisilla GIOTRIF-hoitoa saaneilla potilailla solunsalpaajahoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna merkitsevästi kummassakin tutkimuksessa. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu yhteen kuvassa 1 (LUX-Lung 3) ja taulukoissa 6 ja 7 (LUX-Lung 3 ja 6). Taulukossa 7 on esitetty tulokset alaryhmittäin potilailla, joilla oli kaksi yleistä EGFR-mutaatiota, Del 19 ja L858R.

Kuva 1: Riippumattomaan arvioon perustuvat etenemisvapaan elinajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrät hoitoryhmittäin LUX-Lung 3 -tutkimuksessa (koko populaatio)



Taulukko 6: Tehotulokset GIOTRIF- ja pemetreksedi-/sisplatiiniryhmissä (LUX-Lung 3) sekä GIOTRIF- ja gemsitabiini-/sisplatiiniryhmissä (LUX-Lung 6) (riippumaton arvio)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 122)
Etenemisvapaa elinaika kk (mediaani)	11,2	6,9	11,0	5,6
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	0,58 (0,43–0,78)		0,28 (0,20–0,39)	
p-arvo ¹	0,0002		< 0,0001	
1 vuoden PFS-osuus	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektiivinen vaste (CR + PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Ristitulosuhde (OR) (95 %:n lv)	4,80 (2,89–8,08)		7,57 (4,52–12,68)	
p-arvo ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS) kk (mediaani)	28,2	28,2	23,1	23,5
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	0,88 (0,66–1,17)		0,93 (0,72–1,22)	
p-arvo ¹	0,3850		0,6137	

¹ Etenemisvapaata elinaikaa / kokonaiselinaikaa koskeva p-arvo perustuu ositettuun *log rank* -testiin; objektiivista vastetta koskeva p-arvo perustuu logistiseen regressioon.

² CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste

Taulukko 7: Etenemisvapaa elinajan ja kokonaiselinajan tehotulokset GIOTRIF- ja pemetreksedi-/sisplatiiniryhmissä (LUX-Lung 3) sekä GIOTRIF- ja gemsitabiini-/sisplatiiniryhmissä (LUX-Lung 6) ennalta määritellyissä EGFR-mutaatioalaryhmissä Del 19 ja L858R (riippumaton arvio)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 62)
Etenemisvapaa elinaika kk (mediaani)	13,8	5,6	13,1	5,6
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	0,26 (0,17–0,42)		0,20 (0,13–0,33)	
p-arvo ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS) kk (mediaani)	33,3	21,1	31,4	18,4
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	0,54 (0,36–0,79)		0,64 (0,44–0,94)	
p-arvo ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 46)
Etenemisvapaa elinaika kk (mediaani)	10,8	8,1	9,6	5,6
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	0,75 (0,48–1,19)		0,31 (0,19–0,52)	
p-arvo ¹	0,2191		< 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS) kk (mediaani)	27,6	40,3	19,6	24,3
Riskisuhde (HR) (95 %:n lv)	1,30 (0,80–2,11)		1,22 (0,81–1,83)	
p-arvo ¹	0,2919		0,3432	

¹ Etenemisvapaata elinaikaa / kokonaiselinaikaa koskeva p-arvo perustuu ositettuun *log rank* -testiin.

Ennalta määritellyssä alaryhmässä, jonka potilailla oli yleisiä mutaatioita (yhdistetty Del 19 ja L858R), etenemisvapaa elinajan mediaani oli LUX-Lung 3 -tutkimuksessa GIOTRIF-hoidolla 13,6 kk ja solunsalpaajahoidolla 6,9 kk (HR 0,48; 95 %:n lv 0,35–0,66; p < 0,0001; N = 307) ja LUX-Lung 6 -tutkimuksessa GIOTRIF-hoidolla 11,0 kk ja solunsalpaajahoidolla 5,6 kk (HR 0,24; 95 %:n lv 0,17–0,35; p < 0,0001; N = 324).

Etenemisvapaa elinajan paranemisen lisäksi tautiin liittyvät oireet lievittyivät ja taudin pahenemiseen kulunut aika piteni (ks. taulukko 8). GIOTRIF-ryhmä saavutti merkitsevästi paremmat keskipisteet suhteessa aikaan kokonaiselämänlaadun, yleisen terveydentilan, fyysisen toimintakyvyn, roolitoiminnan sekä kognitiivisten, sosiaalisten ja tunneperäisten toimintojen suhteen.

Taulukko 8: GIOTRIF- ja solunsalpaajahoitojen vaikutukset oireisiin LUX-Lung 3- ja LUX-Lung 6 -tutkimuksissa (EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Yskä	Hengenahdistus	Kipu
Oire lievittyi, %-osuus potilaista ^a	67 % ja 60 %; p = 0,2133	65 % ja 50 %; p = 0,0078	60 % ja 48 %; p = 0,0427
Viive mediaaniajassa oireiden pahenemiseen (kk) ^{a,b}	27,0 ja 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 ja 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 ja 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Yskä	Hengenahdistus	Kipu
Oire lievittyi, %-osuus potilaista ^a	76 % ja 55 %; p = 0,0003	71 % ja 48 %; p < 0,0001	65 % ja 47 %; p = 0,0017
Viive mediaaniajassa oireiden pahenemiseen (kk) ^{a,b}	31,1 ja 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 ja 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 ja 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

^a Esitetyt arvot koskevat GIOTRIF- ja solunsalpaajahoitoa (tässä järjestyksessä), p-arvo perustuu logistiseen regressioon.

^b p-arvo koskee oireiden pahenemiseen kulunutta aikaa ja perustuu ositettuun *log rank* -testiin.

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 oli yksiryhmäinen vaiheen II tutkimus, johon osallistuneet 129 potilasta eivät olleet saaneet aiemmin EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjähoitoa ja joilla oli asteen IIIB tai IV keuhkojen adenokarsinooma, jossa oli EGFR-mutaatio. Kyseessä oli joko ensilinjan hoito (N = 61) tai toisen linjan hoito (ts. yksi aiempi solunsalpaajahoito oli epäonnistunut; N = 68). 61 potilasta sai valmistetta ensilinjan hoitona. Riippumattoman arvion mukaan vahvistettu objektiivinen vaste oli tässä ryhmässä 65,6 % ja taudin hallinta 86,9 %. Etenemismuuttamattoman elinajan mediaani oli riippumattoman arvion mukaan 12,0 kk. Teho oli hyvä myös aiempaa solunsalpaajahoitoa saaneessa potilasryhmässä (N = 68, objektiivinen vaste 57,4 %, etenemismuuttamattoman elinajan mediaani riippumattoman arvion mukaan 8 kk). Päivitettyjen tietojen mukaan kokonaiselinajan mediaani oli ensilinjan hoitoryhmässä 31,7 kk ja toisen linjan hoitoryhmässä 23,6 kk.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 on satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin vaiheen IIb tutkimus, joka tutkii GIOTRIF-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ensilinjan hoitona paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä keuhkojen adenokarsinoomaa (aste IIIB tai IV) sairastavilla potilailla, joilla on EGFR-mutaatioita. Potilaat seulottiin aktivoivien EGFR-mutaatioiden suhteen (Del 19 ja/tai L858R) TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit -menetelmällä (Qiagen Manchester Ltd.). Potilaat (N = 319) satunnaistettiin (1:1) saamaan GIOTRIF-valmistetta 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 160) tai gefitinibiä 250 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 159). Satunnaistaminen ositettiin EGFR-mutaatiostatuksen (Del 19, L858R) ja aivometastaasitilanteen mukaisesti (kyllä, ei).

Satunnaistetuista potilaista 62 % oli naisia, mediaani-ikä oli 63 vuotta, 16 %:lla potilaista oli aivometastaaseja, lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (31 %) tai 1 (69 %), 57 % oli aasialaisia ja 43 % muita kuin aasialaisia. Potilailta otettu tuumorinäyte luokiteltiin EGFR-mutaation perusteella joko eksonin 19 deleetion tapauksessa Del 19-ryhmään (58 %) tai eksonin 21 substituution tapauksessa L858R-ryhmään (42 %).

Ensisijaisia päätetapahtumia olivat riippumattomalla tavalla arvioitu etenemismuuttamattoman elinajan (PFS) ja kokonaiselinajan (OS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (ORR) ja taudinhallinta (DCR). GIOTRIF paransi merkittävästi PFS- ja ORR-arvoja EGFR-mutaatiopositiivisilla potilailla gefitinibiin verrattuna. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu taulukkoon 9.

Taulukko 9: GIOTRIF-valmistetta ja gefitinibiä koskevat tehoa kuvaavat tulokset (LUX-Lung 7) elokuussa 2015 tehdyn ensimmäisen analyysin perusteella

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinibi (N = 159)	Riskisuhde (HR)/ Ristitulosuhde (OR) (95 %:n lv) p-arvo²
PFS-arvon mediaani (kk), Koko tutkimuspopulaatio	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57;0,95) 0,0165
18 kk:n PFS-arvo	27 %	15 %	
24 kk:n PFS-arvo	18 %	8 %	
OS-arvon mediaani (kk)¹, Koko tutkimuspopulaatio	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66–1,12) 0,2580
Elossa 18 kk:n kohdalla	71 %	67 %	
Elossa 24 kk:n kohdalla	61 %	51 %	
Objektiivinen vaste (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12–2,99) 0,0083

¹ Kokonaiselinaikaa koskevat tulokset perustuvat ensimmäiseen OS-analyysiin, joka tehtiin huhtikuussa 2016, kun tapahtumia oli 109 (68,1 %) GIOTRIF-ryhmässä ja 117 (73,6 %) gefitinibiryhmässä.

² Etenemisvapaata elinaikaa / kokonaiselinaikaa koskeva p-arvo perustuu ositettuun *log rank*-testiin, objektiivista vastetta koskeva p-arvo perustuu ositettuun logistiseen regressioon.

³ CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste

Etenemisvapaan elinajan riskisuhde niillä potilailla, joilla oli Del 19-mutaatioita ja L858-mutaatioita, oli afatinibilla 0,76 (95 %:n lv [0,55; 1,06], p = 0,1071) ja gefitinibillä 0,71 (95 %:n lv [0,47; 1,06], p = 0,0856).

Analyyysi GIOTRIF-valmisteen tehosta potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjähoitoa ja joiden kasvaimissa oli harvinaisia EGFR-mutaatioita (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 6)

Kolmessa GIOTRIF-valmistella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin prospektiivista kasvaimen genotyyppitystä (vaiheen 3 tutkimukset LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 6 sekä yksiryhmäinen vaiheen 2 tutkimus LUX-Lung 2), tehtiin analyysi yhteensä 75 sellaisen potilaan tiedoista, jotka eivät olleet saaneet aiemmin tyrosiinikinaasin estäjähoitoa ja joiden pitkälle levinneeseen (asteen IIIb–IV) keuhkojen adenokarsinomaan liittyi harvinaisia EGFR-mutaatioita. Tällaisiksi mutaatioiksi katsottiin kaikki muut paitsi Del 19- ja L858R-mutaatiot. Potilaille annettiin GIOTRIF-hoitoa 40 mg:n annoksella (kaikissa kolmessa tutkimuksessa) tai 50 mg:n annoksella (LUX-Lung 2 -tutkimuksessa) suun kautta kerran vuorokaudessa.

Potilailla, joiden kasvaimissa oli G719X-substituutiomutaatio (N = 18), vahvistettu objektiivinen vaste oli 72,2 % ja vasteen keston mediaani 13,2 kuukautta. Potilailla, joilla oli L861Q-substituutiomutaatio (N = 16), vahvistettu objektiivinen vaste oli 56,3 % ja vasteen keston mediaani 12,9 kuukautta. Potilailla, joilla oli S768I-substituutiomutaatio (N = 8), vahvistettu objektiivinen vaste oli 75,0 % ja vasteen keston mediaani 26,3 kuukautta.

Potilailla, joiden kasvaimissa oli eksonin 20 insertioita (N = 23), vahvistettu objektiivinen vaste oli 8,7 % ja vasteen keston mediaani 7,1 kuukautta. Potilailla, joiden kasvaimissa oli *de novo* T790M -mutaatioita (N = 14), vahvistettu objektiivinen vaste oli 14,3 % ja vasteen keston mediaani 8,3 kuukautta.

GIOTRIF-hoito histologialtaan levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla

potilailla

GIOTRIF-valmisteen tehoa ja turvallisuutta toisen linjan hoitona tutkittiin edennyttä, histologialtaan levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla satunnaistetussa, avoimessa, maailmanlaajuisessa vaiheen 3 LUX-Lung 8 -tutkimuksessa. Potilaat, jotka saivat ensilinjan hoitona vähintään neljä hoitosykliä platinapohjaista hoitoa, satunnaistettiin 1:1 saamaan päivittäin joko 40 mg Giotrif-valmistetta tai 150 mg erlotinibia, kunnes sairaus alkoi taas edetä. Satunnaistaminen ositettiin rodun mukaan (itäaasialaiset vs. ei-itäaasialaiset). Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika, tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste, taudinhallinta, muutos kasvaimen koossa sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Satunnaistetuista 795 potilaasta suurin osa oli miehiä (84 %), valkoisia (73 %) ja edelleen tupakoivia tai aiemmin tupakoineita (95 %), ja joiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli joko 1 (67 %) tai 0 (33 %).

Toisen linjan Giotrif-hoito paransi merkittävästi etenemisvapaata elinaikaa ja kokonaiselinaikaa histologialtaan levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla verrattuna erlotinibiin. Tehoa kuvaavat tulokset kokonaiselinajan ensisijaisesta analyysistä kaikilla satunnaistetuilla potilailla on esitetty kuvassa 2 ja taulukossa 10.

Taulukko 10: Giotrif-valmisteen tehoa kuvaavat tulokset erlotinibiin verrattuna LUX-Lung 8 -tutkimuksessa kokonaiselinajan ensisijaiseen analyysiin perustuen kaikilla satunnaistetuilla potilailla

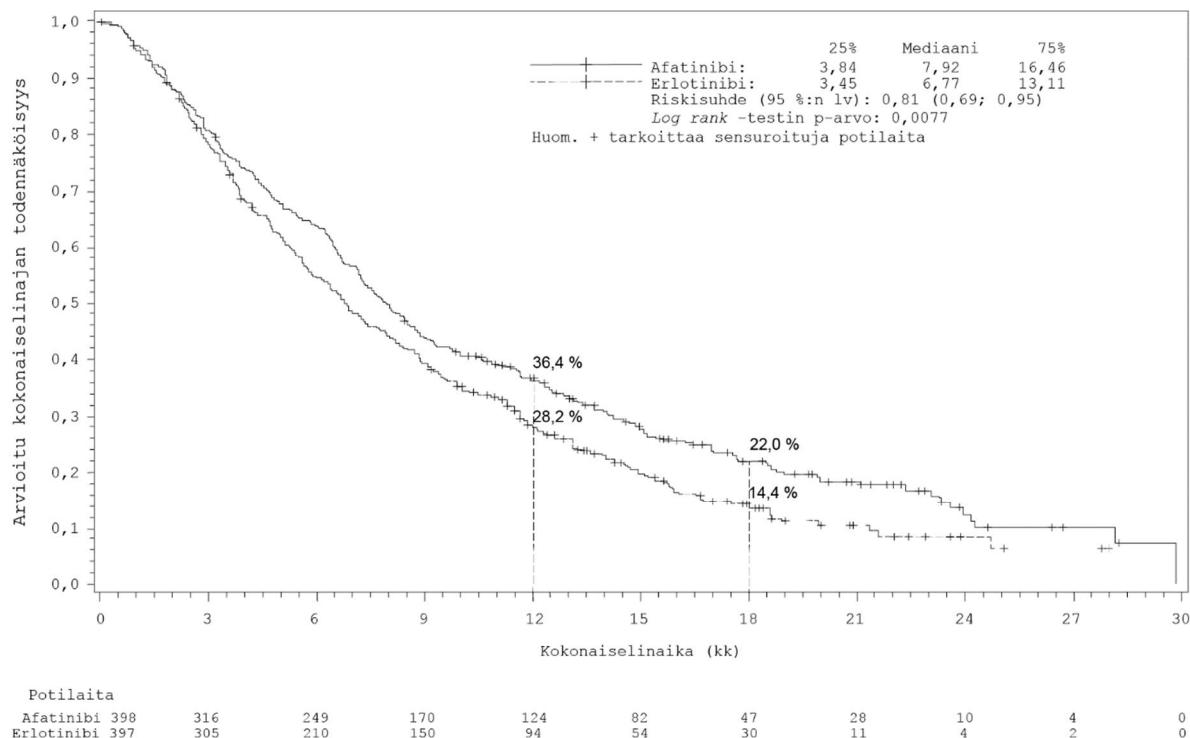
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinibi (n = 397)	Riskisuhde (HR) / Ristitulosuhde (OR) (95 %:n lv)	p-arvo²
Etenemisvapaa elinaika kk (mediaani)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69–0,96)	0,0103
Kokonaiselinaika kk (mediaani)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69–0,95)	0,0077
Elossa 12 kk:n kohdalla	36,4 %	28,2 %		
Elossa 18 kk:n kohdalla	22,0 %	14,4 %		
Objektiivinen vaste (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98–4,32)	0,0551
Vasteen kesto kk (mediaani)	7,29	3,71		

¹ CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste

² Etenemisvapaata elinaikaa / kokonaiselinaikaa koskeva p-arvo perustuu ositettuun *log rank* -testiin; objektiivista vastetta koskeva p-arvo perustuu logistiseen regressioon.

Kokonaiselinajan riskisuhde oli alle 65-vuotiailla potilailla 0,68 (95 %:n lv 0,55–0,85) ja 65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla 0,95 (95 %:n lv 0,76–1,19).

Kuva 2: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-käyrä hoitoryhmittäin LUX-Lung 8 -tutkimuksessa



Etenemisvapaan elinajan paranemisen lisäksi tautiin liittyvät oireet lievittyivät ja sairauden pahenemiseen kulunut aika piteni (ks. taulukko 11).

Taulukko 11: GIOTRIF-valmisteen ja erlotibinin vaikutukset oireisiin LUX-Lung 8 -tutkimuksessa (EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-LC13)

	Yskä	Dyspnea	Kipu
Oire lievittyi, %-osuus potilaista^{a,c}	43 % ja 35 % p = 0,0294	51 % ja 44 % p = 0,0605	40 % ja 39 %; p = 0,7752
Viive ajassa oireiden pahenemiseen (kk)^{b,c}	4,5 ja 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 ja 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 ja 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

^a Esitettävät arvot koskevat GIOTRIF-valmistetta ja erlotinibia (tässä järjestyksessä), p-arvo perustuu logistiseen regressioon.

^b p-arvo koskee oireiden pahenemiseen kulunutta aikaa ja perustuu ositettuun log rank -testiin.

^c p-arvoja ei sovitettu kertoimien mukaan.

Tehoa ei ole osoitettu EGFR-negatiivisissa kasvaimissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tämän lääkevalmisteen käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Pediatrista kehitystyötä on kuitenkin tehty pediatrisilla potilailla, joilla oli muita sairauksia.

Vaiheen I/II avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin, arvioitiin GIOTRIF-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 2 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Potilailla oli uusiutuneita tai hoitoon huonosti vastaavia neuroektodermaalaisia kasvaimia, rabdomyosarkooma ja/tai muita kiinteitä kasvaimia, joihin tiedetään liittyvän ErbB-reitin säätelyhäiriö kasvaimen histologiasta riippumatta. Annoksen määritysvaiheessa hoitoa annettiin yhteensä 17 potilaalle. Tutkimuksen laajennusvaiheessa, jossa selvitettiin suurinta siedettyä annosta (MTD), GIOTRIF-hoitoa annettiin annoksena 18 mg/m²/vrk 39 potilaalle, jotka valittiin ErbB-reitin säätelyhäiriön biomarkkerien

perusteella. Tässä laajennusvaiheessa 38 potilaalla ei todettu mitään objektiivista vastetta. Näistä 6 potilaalla oli hoitoon huonosti vastaava korkea-asteinen gliooma (HGG), 4 potilaalla oli diffuusi aivorungon sisäinen gliooma (DIPG), 8 potilaalla oli ependymooma ja 20 potilaalla oli histologialtaan muun tyyppisiä kasvaimia. Yhdellä potilaalla, jolla oli neuraalis-gliaalinen aivokasvain ja CLIP2-EGFR-geenin fuusio, vahvistettiin osittainen vaste (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). GIOTRIF-valmisteen haittavaikutusprofiili pediatriisilla potilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla todettu haittavaikutusprofiili.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Afatinibin C_{\max} saavutettiin noin 2–5 tunnin kuluttua GIOTRIF-annoksen ottamisesta suun kautta. Käytettäessä 20–50 mg:n GIOTRIF-annoksia C_{\max} - ja $AUC_{0-\infty}$ -arvot suurenivat hiukan enemmän kuin suhteessa annokseen. Systeeminen afatinibialtistus pienenee 50 % (C_{\max}) ja 39 % ($AUC_{0-\infty}$), jos lääke otetaan runsasrasvaisen aterian kanssa eikä tyhjään mahaan. Eri kasvaintyyppisiä koskeneiden kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisten tietojen perusteella $AUC_{\tau,ss}$ pieneni keskimäärin 26 %, jos potilas söi ruokaa GIOTRIF-valmisteen ottamista edeltävien 3 tunnin kuluessa tai 1 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Potilaan on siis oltava syömättä vähintään 3 tuntia ennen GIOTRIF-annosta ja vähintään 1 tunti GIOTRIF-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Jakautuminen

In vitro afatinibi sitoutuu noin 95-prosenttisesti ihmisplasman proteiineihin. Afatinibi sitoutuu proteiineihin sekä ei-kovalenttisesti (tavanomainen proteiineihin sitoutuminen) että kovalenttisesti.

Biotransformaatio

Entsyymien katalysoimilla metaboliareaktioilla on hyvin vähäinen merkitys afatinibin kohdalla *in vivo*. Kovalentit proteiiniadduktit olivat afatinibin tärkeimpiä verenkierrassa esiintyviä metaboliitteja.

Eliminaatio

Ihmisillä afatinibi erittyy lähinnä ulosteeseen. Kun 15 mg afatinibia annettiin oraaliliuoksena, 85,4 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 4,3 % virtsaan. Erittyneestä annoksesta 88 % oli kanta-aineen eli afatinibin muodossa. Afatinibin eliminaation todellinen puoliintumisaika on noin 37 tuntia. Siten vakaan tilan afatinibipitoisuudet plasmassa saavutettiin 8 päivässä, kun afatinibia otettiin toistuvina annoksina. Kumuloituminen oli 2,77-kertaista ($AUC_{0-\infty}$) ja 2,11-kertaista (C_{\max}). Afatinibihoitoa pidempään kuin kuusi kuukautta saaneilla potilailla terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan 344 tuntia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Alle 5 % afatinibin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta. Afatinibialtistusta verrattiin 40 mg:n GIOTRIF-kerta-annoksen jälkeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden ja terveiden vapaaehtoisten välillä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ($n = 8$; Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] kaavan mukaisesti laskettu eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) altistus oli 101 % (C_{\max}) ja 122 % (AUC_{0-tz}) verrattuna terveisiin verrokkeihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ($n = 8$; -MDRD-kaavan mukaisesti laskettu eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) altistus oli 122 % (C_{\max}) ja 150 % (AUC_{0-tz}) verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämän tutkimuksen ja erilaisia kasvaintyyppisiä tarkastelleiden kliinisten tutkimusten tietojen pohjalta tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella todetaan, että aloitusannosta ei ole tarpeen muuttaa lievää (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) tai vaikeaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava (ks. ”Populaatiofarmakokinetiikan analyysi erityisryhmissä” jäljempänä ja kohta 4.2). GIOTRIF-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² tai jotka saavat dialyysihoidoa.

Maksan vajaatoiminta

Afatinibi eliminoituu lähinnä erittymällä sappeen/ulosteeseen. Altistus 50 mg:n GIOTRIF-kerta-annoksen jälkeen oli samaa luokkaa sekä terveillä vapaaehtoisilla että potilailla, joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Tämä vastaa eri kasvaintyyppisiä koskeneiden kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisiä tietoja (ks. ”Populaatiofarmakokinetiikan analyysi erityisryhmissä” jäljempänä). Aloitussannosta ei nähtävästi tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Afatinibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 4.4).

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi erityisryhmissä

Populaatiofarmakokinetiikan analyysiin otettiin 927 syöpäpotilasta, jotka saivat GIOTRIF-monoterapiaa. Heistä 764 sairasti ei-pienisoluista keuhkosyöpää. Aloitussannoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena seuraavien tutkittujen kovariaattien kohdalla.

Ikä

Iän (vaihteluväli 28–87 vuotta) ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi afatinibin farmakokinetiikkaan.

Paino

Plasman altistus ($AUC_{\tau,ss}$) oli 42 kg painavilla potilailla (2,5. persentiili) 26 % suurempi ja 95 kg painavilla (97,5. persentiili) 22 % pienempi kuin 62 kg painavilla (koko potilaspopulaation mediaanipaino).

Sukupuoli

Plasman altistus ($AUC_{\tau,ss}$, korjattu painon suhteen) oli naispotilailla 15 % suurempi kuin miehillä.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan rotu ei vaikuttanut afatinibin farmakokinetiikkaan. Analyysissä oli mukana aasialaisia, valkoihoisia ja mustaihoisia potilaita. Mustaihoisista potilaista oli rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Afatinibialtistus suureni kohtalaisesti (Cockcroft–Gault-kaavalla lasketun) kreatiniinipuhdistuman pientyessä. Kreatiniinipuhdistuman ollessa 60 ml/min afatinibialtistus ($AUC_{\tau,ss}$) oli 13 % suurempi ja kreatiniinipuhdistuman ollessa 30 ml/min taas 42 % suurempi kuin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 79 ml/min (koko analyysipopulaation potilaiden kreatiniinipuhdistuman mediaani). Kun kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, altistus pieneni 6 %, ja kun se oli 120 ml/min, altistus pieneni 20 %.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeiden poikkeavien testitulosten perusteella todettuun lievään tai keskivaikeaan maksan vajaatoimintaan ei liittynyt merkitseviä muutoksia afatinibialtistuksessa. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista oli rajallisesti tietoa.

Potilaiden muut piirteet/tekijät

Muita potilaiden piirteitä/tekijöitä, joilla oli merkitsevä vaikutus afatinibialtistukseen, olivat ECOG-suorituskykyasteet, laktaattidehydrogenaasipitoisuus, alkalisen fosfataasin pitoisuus ja kokonaisproteiinimäärä. Näiden kovariaattien yksittäisiä efektikokoja ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Aiempi tupakointi, alkoholin käyttö (rajalliset tiedot) ja maksametastaasit eivät vaikuttaneet merkitsevästi afatinibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Kun 2 – < 18-vuotiaille pediatrisille potilaille annettiin afatinibia annoksena 18 mg/m², altistus vakaassa tilassa (AUC ja C_{max}) oli samankaltainen kuin aikuisilla, joille annettiin afatinibia annoksena 40–50 mg (katso myös kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muuta tietoa lääkeaine yhteisvaikutuksista

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden soluunottojärjestelmien kanssa

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että afatinibilla ei todennäköisesti ole OATP1B1-, OATP1B3-, OATP2B1-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2- eikä OCT3-kuljettajaproteiinien toiminnan estosta johtuvia lääkeaine yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutukset sytokromi P450 -entsyymien (CYP) kanssa

Ihmisellä todettiin, että entsyymien katalysoimilla metaboliareaktioilla on vain hyvin vähäinen merkitys afatinibin metaboliassa. Noin 2 % afatinibiannoksesta metaboloitui FMO3-välitteisesti, ja CYP3A4-välitteinen N-demetylaatio oli niin vähäistä, että se alitti kvantifikaatorajan. Afatinibi ei estä eikä indusoi CYP-entsyymitoimintaa. Tällä lääkevalmisteella ei siis todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia muiden CYP-välitteisesti metaboloituvien tai CYP-toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

UDP-glukuronosyyli transferaasi 1A1:n (UGT1A1) eston vaikutus afatinibiin

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että UGT1A1:n esto ei todennäköisesti aiheuta afatinibiin vaikuttavia lääkeaine yhteisvaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun hiirille ja rotille annettiin kerta-annoksia suun kautta, afatinibin akuutti toksisuus oli vähäistä. Peroraalisissa toistuvaisannostutkimuksissa rotalla (enintään 26 viikkoa) ja minisiialla (enintään 52 viikkoa) tärkeimmät vaikutukset kohdistuivat ihoon (ihomuutokset, epiteelin atrofia ja follikuliitti rotalla), ruoansulatuskanavaan (ripuli, mahan eroosiot, epiteelin atrofia rotalla ja minisiialla) ja munuaisiin (papillanekroosi rotalla). Näitä muutoksia esiintyi löydöksestä riippuen kliinisesti relevantilla altistustasolla tai sitä pienemmällä tai suuremmilla altistuksilla. Molemmilla lajeilla havaittiin myös eri elinten epiteelin farmakodynaamisesti välittyvää atrofiaa.

Lisääntymistoksisuus

Vaikutusmekanismin vuoksi kaikki EGFR-toimintaan vaikuttavat täsmälääkkeet, myös GIOTRIF, voivat aiheuttaa haittaa sikiölle. Afatinibilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa ei havaittu viitteitä teratogeenisuudesta. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) oli rotalla hieman suurempi (2,2-kertainen) ja kanilla pienempi (0,3-kertainen) kuin potilailla.

Kun rotalle annettiin suun kautta radioaktiivisesti leimattua afatinibia imetyspäivänä 11, se erittyi emojen maitoon.

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, jossa eläimet saivat enintään suurimpia siedettyjä annoksia, ei havaittu merkittävää vaikutusta hedelmällisyyteen. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC₀₋₂₄) oli suunnilleen potilaalla havaittua vastaava tai sitä pienempi (urosrotilla 1,3-kertainen ja naarasrotilla 0,51-kertainen).

Rottatutkimuksessa, jossa eläimet saivat enintään suurimpia siedettyjä annoksia, ei havaittu merkittävää vaikutusta pre-/postnataaliseen kehitykseen. Suurin naarasrottien systeeminen kokonaisaltistus (AUC₀₋₂₄) oli potilaalla havaittua altistusta pienempi (0,23-kertainen).

Valotoksisuus

In vitro tehdyssä 3T3-kokeessa todettiin, että afatinibi saattaa olla valotoksinen.

Karsinogeenisuus

GIOTRIF-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Krosovidoni (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Polysorbaatti 80 (E433)

GIOTRIF 30 mg, 40 mg ja 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Polysorbaatti 80 (E433)
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäispakattu PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Kukin läpipainopakkaus on pakattu laminoituun alumiiniseen pussiin, jossa on myös kuivatusainepussi, ja sisältää 7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkauskoot: 7 × 1, 14 × 1 ja 28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/13/879/007
EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. syyskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (PAHVIKOTELO 20 mg LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg afatinibia (dimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

GIOTRIF 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI, 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

Boehringer Ingelheim (logo)

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS, 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 20 mg tabletit
afatinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (PAHVIKOTELO 30 mg LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg afatinibia (dimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

GIOTRIF 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI, 30 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

Boehringer Ingelheim (logo)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS, 30 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 30 mg tabletit
afatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (PAHVIKOTELO 40 mg LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg afatinibia (dimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

GIOTRIF 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI, 40 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

Boehringer Ingelheim (logo)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS, 40 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 40 mg tabletit
afatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (PAHVIKOTELO 50 mg LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg afatinibia (dimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 × 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

GIOTRIF 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIINIPUSSI, 50 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
afatinibi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

Boehringer Ingelheim (logo)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS, 50 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIOTRIF 50 mg tabletit
afatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit afatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta
3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään

GIOTRIF-lääkkeen vaikuttava aine on afatinibi. Se vaikuttaa salpaamalla ErbB-perheen proteiinien toimintaa. Tällaisia proteiineja ovat EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori tai ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4. Nämä proteiinit osallistuvat syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen, ja muutokset (mutaatiot) näitä proteiineja tuottavissa geeneissä voivat vaikuttaa tähän toimintaan. Lääke salpaa näiden proteiinien toimintaa ja voi siten estää syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yksinään tiettyä keuhkosityöpätyyppiä (ei-pienisoluista keuhkosityöpää) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jos syövässä on todettu olevan EGFR-geenin mutaatio. GIOTRIF-valmistetta voidaan määrätä ensimmäiseksi hoidoksi tai jos aikaisemmin annettu solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.
- jos syöpä on levyepiteeliperäinen ja aiempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta

Älä ota GIOTRIF-valmistetta

- jos olet allerginen afatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos olet nainen tai pienipainoinen (painat alle 50 kg) tai sinulla on munuaisvaivoja. Jos jokin näistä koskee sinua, lääkäri saattaa seurata vointiasi tavallista tarkemmin, sillä haittavaikutukset voivat olla voimakkaampia.
- jos sinulla on ollut aiemmin keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- jos sinulla on maksavaivoja. Lääkäri saattaa teettää maksakokeita. Tätä lääkitystä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on ollut silmävaivoja, esim. vaikeaa silmien kuivumista tai silmän läpinäkyvän ulkopinnan (sarveiskalvon) tulehdusta tai haavaumia, tai jos käytät piilolinsssejä.
- jos sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja. Lääkäri seuraa ehkä vointiasi tavanomaista

tarkemmin.

Kerro heti lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana:

- jos sairastut ripuliin. On tärkeää, että ripulin hoito aloitetaan heti ensimmäisten oireiden alettua.
- jos sinulle tulee ihottumaa. Ihottuman varhainen hoito on tärkeää.
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta. Syynä voi olla keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi olla henkeä uhkaava.
- jos sinulla on kovaa vatsakipua tai suolistokipua, kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsan pingotusta tai turvotusta, sillä nämä voivat olla mahalaukun tai suolen seinämän repeytymisen (maha-suolikanavan perforaation) oireita. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut maha-suolikanavan haavaumia tai suolen umpipussitauti, tai jos käytät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehduksen ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa maha-suolikanavan perforaation riskiä.
- jos sinulle tulee äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta ja kipua, lisääntyneitä kyynelvuotoa, näön sumenemista ja/tai valoherkkyyttä. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

GIOTRIF-hoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille. Lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GIOTRIF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Etenkin seuraavat lääkkeet voivat suurentaa GIOTRIF-lääkkeen pitoisuuksia veressä ja siten myös haittavaikutusriskiä, jos ne otetaan ennen GIOTRIF-valmistetta. Siksi niiden ja GIOTRIF-valmisteen oton välillä on oltava mahdollisimman pitkä aika. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos lääke otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos lääke otetaan kerran päivässä) eroa GIOTRIF-valmisteen ottoon:

- ritonaviiri, ketokonatsoli (shampoota lukuun ottamatta), itrakonatsoli, erytromysiini, nelfinaviiri, sakinaviiri – lääkkeitä erilaisten infektioiden hoitoon.
- verapamiili, kinidiini, amiodaroni – sydänlääkkeitä.
- siklosporiini A, takrolimuusi – immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää GIOTRIF-valmisteen tehoa:

- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali – epilepsialääkkeitä.
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.
- rifampisiini – tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti.

Kysy neuvoa lääkäriltä, jos olet epävarma siitä, mihin aikaan näitä lääkkeitä pitää ottaa.

GIOTRIF voi suurentaa muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Tämä koskee mm. seuraavia:

- sulfasalatsiini – tulehdusten/infektioiden hoitoon.
- rosuvastatiini – kolesterolipitoisuuksia pienentävä lääke.

Kerro lääkärille ennen kuin otat näitä lääkkeitä yhdessä GIOTRIF-valmisteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Naispotilas ei saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana. Jos voit tulla raskaaksi, käytä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen

jälkeen. Hoito voi näet aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro asiasta heti hoitavalle lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi, jatketaanko hoitoa vai lopetetaanko se.

Jos suunnittelet raskautta otettuasi tämän lääkkeen viimeisen annoksen, kysy neuvoa lääkäriltä, sillä lääke ei ole välttämättä vielä poistunut kokonaan elimistöstäsi.

Imetys

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä imettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos hoitoon liittyy oireita, jotka vaikuttavat näköön (esim. silmän punoitus ja/tai ärsytys, silmän kuivuus, kyynelvuoto, valoherkkyys) tai keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että et aja autoa etkä käytä koneita ennen kuin haittavaikutus lakkaa (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

GIOTRIF sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (tietty sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut annos on 40 mg joka päivä.

Lääkäri voi muuttaa (suurentaa tai pienentää) annosta riippuen siitä, miten hyvin siedät tätä lääkettä.

GIOTRIF-lääkkeen ottoajankohta

- On tärkeää, että lääke otetaan ilman ruokaa.
- Ota tämä lääke vähintään 1 tunti ennen ruokaa tai
- Jos olet jo syönyt, odota ruoan jälkeen vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkkeen ottamista.
- Ota lääke kerran vuorokaudessa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.
- Tabletteja ei saa jakaa, pureskella eikä murskata.
- Niele tabletti kokonaisena ja juo sen kanssa lasillinen hiilihapotonta vettä.

GIOTRIF otetaan suun kautta. Jos tablettia on vaikea niellä, voit liettää sen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Pudota tabletti veteen kokonaisena ja sekoita nestettä silloin tällöin jopa 15 minuutin ajan, kunnes tabletti on hajonnut pienempiin hiukkasiin. Juo neste heti. Täytä lasi sitten uudelleen vedellä ja juo vesi, jotta saat koko lääkeannoksen.

Jos et pysty nielemään ja sinulla on mahaletku, lääkäri saattaa ehdottaa, että lääke annetaan letkun kautta.

Jos otat enemmän GIOTRIF-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Haittavaikutukset voivat lisääntyä, ja lääkäri saattaa tauottaa lääkkeen käytön ja antaa tarvittavaa lisähoitoa.

Jos unohdat ottaa GIOTRIF-valmistetta

- Jos seuraavan annoksen ottoajankohtaan on yli 8 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat asian.
- Jos seuraavan annoksen ottoajankohta on seuraavan 8 tunnin aikana, jätä unohtunut annos väliin

ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Ota tämän jälkeen tabletteja tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan.
Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia yhtä aikaa yhden tabletin sijasta) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat GIOTRIF-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin hoitavan lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa tämä lääke joka päivä ja jatkaa sen ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämään tapaan, syöpä saattaa alkaa taas kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavassa lueteltavista vakavista haittavaikutuksista. Joissakin tapauksissa lääkärin on ehkä tauotettava hoito ja pienennettävä annosta tai lopetettava hoito:

- **Ripuli** (hyvin yleinen, voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).
Yli 2 päivää kestävä ripuli tai vaikeampi ripuli voi johtaa nestehukkaan (yleinen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä), veren kaliumpitoisuuden laskuun (yleinen) ja munuaistoiminnan huononemiseen (yleinen). Ripulia voidaan hoitaa. Juo runsaasti nestettä heti, kun ripuli alkaa. Ota heti yhteys lääkäriin ja aloita asianmukainen ripulilääkitys mahdollisimman pian. Sinulla on oltava saatavilla ripulilääkkeitä ennen GIOTRIF-lääkityksen aloittamista.
- **Ihottuma** (hyvin yleinen).
On tärkeää hoitaa ihottuma varhain. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy ihottuma. Jos ihottuman hoito ei tehoa ja ihottuma vaikeutuu (esim. iho kesii tai sille muodostuu rakkuloita), kerro tästä välittömästi lääkärille, sillä lääkäri voi päättää, että GIOTRIF-hoito on lopetettava. Ihottuma voi kehittyä auringolle altistuneille ihoalueille tai olla näillä alueilla vaikeampaa. On suositeltavaa suojautua auringolta suojaavien vaatteiden ja aurinkovoiteen avulla.
- **Keuhkojen tulehdus** (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta), ns. interstitiaalinen keuhkosairaus.
Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy hengenahdistusta tai aiempi hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta.
- **Silmän ärsytys tai tulehdus**
Silmän ärsytystä tai tulehdusta voi esiintyä (sidekalvotulehdus / silmän kuivuus on yleinen ja sarveiskalvotulehdus melko harvinainen). Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy äkillisesti silmäoireita kuten silmän kipua, punoitusta tai kuivuutta tai jos silmäoireet pahenevat.

Jos sinulla on mikä tahansa edellä mainituista oireista, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- suun haavaumat ja suutulehdus
- kynsien infektio
- ruokahalun heikkeneminen
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi

- oksentelu
- kutina
- ihon kuivuus

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- käsien ja jalkaterien kipu, punoitus, turvotus tai ihon kesiminen
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (aspartaattiaminotransferaasi ja alaniiniaminotransferaasi) verikokeissa
- virtsarakkotulehdus, joka aiheuttaa kirvelyä virtsatessa ja tiheää, voimakasta virtsaamistarvetta
- makuaistin häiriöt
- mahakipu, ruoansulatushäiriöt, närästys
- huulitulehdus
- painon lasku
- nenän vuotaminen
- lihaskrampit
- kuume
- kynsiongelmat

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus (pankreatiitti)
- mahalaukun tai suolen seinämän repeytyminen (maha-suolikanavan perforaatio)

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vaikeat rakkuloivat ja hilseilevät ihoreaktiot (voivat viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, pussissa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GIOTRIF sisältää

- Vaikuttava aine on afatinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg afatinibia (dimaleaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), tyypin A krospondoni, magnesiumstearaatti (E470b), hypromelloosi (E464), makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polysorbaatti 80 (E433).

GIOTRIF-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

GIOTRIF 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai kellertäviä ja pyöreitä. Toiselle puolelle on kaiverrettu koodi ”T20” ja toiselle puolelle Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF kalvopäällysteiset tabletit on pakattu pakkauksiin, joissa on 1, 2 tai 4 yksittäispakattua läpipainopakkausta. Kussakin läpipainopakkauksessa on 7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin läpipainopakkaus on pakattu alumiiniseen pussiin, jossa on kuivatusainepussi. Kuivatusainepussia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit afatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta
3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään

GIOTRIF-lääkkeen vaikuttava aine on afatinibi. Se vaikuttaa salpaamalla ErbB-perheen proteiinien toimintaa. Tällaisia proteiineja ovat EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori tai ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4. Nämä proteiinit osallistuvat syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen, ja muutokset (mutaatiot) näitä proteiineja tuottavissa geeneissä voivat vaikuttaa tähän toimintaan. Lääke salpaa näiden proteiinien toimintaa ja voi siten estää syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yksinään tiettyä keuhkosityöpätyyppiä (ei-pienisoluista keuhkosityöpää) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jos syövässä on todettu olevan EGFR-geenin mutaatio. GIOTRIF-valmistetta voidaan määrätä ensimmäiseksi hoidoksi tai jos aikaisemmin annettu solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.
- jos syöpä on levyepiteeliperäinen ja aiempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta

Älä ota GIOTRIF-valmistetta

- jos olet allerginen afatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos olet nainen tai pienipainoinen (painat alle 50 kg) tai sinulla on munuaisvaivoja. Jos jokin näistä koskee sinua, lääkäri saattaa seurata vointiasi tavallista tarkemmin, sillä haittavaikutukset voivat olla voimakkaampia.
- jos sinulla on ollut aiemmin keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- jos sinulla on maksavaivoja. Lääkäri saattaa teettää maksakokeita. Tätä lääkitystä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on ollut silmävaivoja, esim. vaikeaa silmien kuivumista tai silmän läpinäkyvän ulkopinnan (sarveiskalvon) tulehdusta tai haavaumia, tai jos käytät piilolinssijä.
- jos sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja. Lääkäri seuraa ehkä vointiasi tavanomaista

tarkemmin.

Kerro heti lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana:

- jos sairastut ripuliin. On tärkeää, että ripulin hoito aloitetaan heti ensimmäisten oireiden alettua.
- jos sinulle tulee ihottumaa. Ihottuman varhainen hoito on tärkeää.
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta. Syynä voi olla keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi olla henkeä uhkaava.
- jos sinulla on kovaa vatsakipua tai suolistokipua, kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsan pingotusta tai turvotusta, sillä nämä voivat olla mahalaukun tai suolen seinämän repeytymisen (maha-suolikanavan perforaation) oireita. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut maha-suolikanavan haavaumia tai suolen umpipussitauti, tai jos käytät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehduksen ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa maha-suolikanavan perforaation riskiä.
- jos sinulle tulee äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta ja kipua, lisääntyneitä kyynelvuotoa, näön sumenemista ja/tai valoherkkyyttä. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

GIOTRIF-hoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille. Lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GIOTRIF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Etenkin seuraavat lääkkeet voivat suurentaa GIOTRIF-lääkkeen pitoisuuksia veressä ja siten myös haittavaikutusriskiä, jos ne otetaan ennen GIOTRIF-valmistetta. Siksi niiden ja GIOTRIF-valmisteen oton välillä on oltava mahdollisimman pitkä aika. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos lääke otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos lääke otetaan kerran päivässä) eroa GIOTRIF-valmisteen ottoon:

- ritonaviiri, ketokonatsoli (shampoota lukuun ottamatta), itrakonatsoli, erytromysiini, nelfinaviiri, sakinaviiri – lääkkeitä erilaisten infektioiden hoitoon.
- verapamiili, kinidiini, amiodaroni – sydänlääkkeitä.
- siklosporiini A, takrolimuusi – immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää GIOTRIF-valmisteen tehoa:

- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali – epilepsialääkkeitä.
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.
- rifampisiini – tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti.

Kysy neuvoa lääkäriltä, jos olet epävarma siitä, mihin aikaan näitä lääkkeitä pitää ottaa.

GIOTRIF voi suurentaa muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Tämä koskee mm. seuraavia:

- sulfasalatsiini – tulehdusten/infektioiden hoitoon.
- rosuvastatiini – kolesterolipitoisuuksia pienentävä lääke.

Kerro lääkärille ennen kuin otat näitä lääkkeitä yhdessä GIOTRIF-valmisteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Naispotilas ei saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana. Jos voit tulla raskaaksi, käytä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen

jälkeen. Hoito voi näet aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro asiasta heti hoitavalle lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi, jatketaanko hoitoa vai lopetetaanko se.

Jos suunnittelet raskautta otettuasi tämän lääkkeen viimeisen annoksen, kysy neuvoa lääkäriltä, sillä lääke ei ole välttämättä vielä poistunut kokonaan elimistöstäsi.

Imetys

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä imettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos hoitoon liittyy oireita, jotka vaikuttavat näköön (esim. silmän punoitus ja/tai ärsytys, silmän kuivuus, kyynelvuoto, valoherkkyys) tai keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että et aja autoa etkä käytä koneita ennen kuin haittavaikutus lakkaa (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

GIOTRIF sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (tietty sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut annos on 40 mg joka päivä.

Lääkäri voi muuttaa (suurentaa tai pienentää) annosta riippuen siitä, miten hyvin siedät tätä lääkettä.

GIOTRIF-lääkkeen ottoajankohta

- On tärkeää, että lääke otetaan ilman ruokaa.
- Ota tämä lääke vähintään 1 tunti ennen ruokaa tai
- Jos olet jo syönyt, odota ruoan jälkeen vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkkeen ottamista.
- Ota lääke kerran vuorokaudessa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.
- Tabletteja ei saa jakaa, pureskella eikä murskata.
- Niele tabletti kokonaisena ja juo sen kanssa lasillinen hiilihapotontavettä.

GIOTRIF otetaan suun kautta. Jos tablettia on vaikea niellä, voit liettää sen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Pudota tabletti veteen kokonaisena ja sekoita nestettä silloin tällöin jopa 15 minuutin ajan, kunnes tabletti on hajonnut pienempiin hiukkasiin. Juo neste heti. Täytä lasi sitten uudelleen vedellä ja juo vesi, jotta saat koko lääkeannoksen.

Jos et pysty nielemään ja sinulla on mahaletku, lääkäri saattaa ehdottaa, että lääke annetaan letkun kautta.

Jos otat enemmän GIOTRIF-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Haittavaikutukset voivat lisääntyä, ja lääkäri saattaa tauottaa lääkkeen käytön ja antaa tarvittavaa lisähoitoa.

Jos unohdat ottaa GIOTRIF-valmistetta

- Jos seuraavan annoksen ottoajankohtaan on yli 8 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat asian.
- Jos seuraavan annoksen ottoajankohta on seuraavan 8 tunnin aikana, jätä unohtunut annos väliin

ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Ota tämän jälkeen tabletteja tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan.
Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia yhtä aikaa yhden tabletin sijasta) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat GIOTRIF-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin hoitavan lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa tämä lääke joka päivä ja jatkaa sen ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämään tapaan, syöpä saattaa alkaa taas kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavassa lueteltavista vakavista haittavaikutuksista. Joissakin tapauksissa lääkärin on ehkä tauotettava hoito ja pienennettävä annosta tai lopetettava hoito:

- **Ripuli** (hyvin yleinen, voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).
Yli 2 päivää kestävä ripuli tai vaikeampi ripuli voi johtaa nestehukkaan (yleinen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä), veren kaliumpitoisuuden laskuun (yleinen) ja munuaistoiminnan huononemiseen (yleinen). Ripulia voidaan hoitaa. Juo runsaasti nestettä heti, kun ripuli alkaa. Ota heti yhteys lääkäriin ja aloita asianmukainen ripulilääkitys mahdollisimman pian. Sinulla on oltava saatavilla ripulilääkkeitä ennen GIOTRIF-lääkityksen aloittamista.
- **Ihottuma** (hyvin yleinen).
On tärkeää hoitaa ihottuma varhain. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy ihottuma. Jos ihottuman hoito ei tehoa ja ihottuma vaikeutuu (esim. iho kesii tai sille muodostuu rakkuloita), kerro tästä välittömästi lääkärille, sillä lääkäri voi päättää, että GIOTRIF-hoito on lopetettava. Ihottuma voi kehittyä auringolle altistuneille ihoalueille tai olla näillä alueilla vaikeampaa. On suositeltavaa suojautua auringolta suojaavien vaatteiden ja aurinkovoiteen avulla.
- **Keuhkojen tulehdus** (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta), ns. interstitiaalinen keuhkosairaus.
Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy hengenahdistusta tai aiempi hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta.
- **Silmän ärsytys tai tulehdus**
Silmän ärsytystä tai tulehdusta voi esiintyä (sidekalvotulehdus / silmän kuivuus on yleinen ja sarveiskalvotulehdus melko harvinainen). Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy äkillisesti silmäoireita kuten silmän kipua, punoitusta tai kuivuutta tai jos silmäoireet pahenevat.

Jos sinulla on mikä tahansa edellä mainituista oireista, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- suun haavaumat ja suutulehdus
- kynsien infektio
- ruokahalun heikkeneminen
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi

- oksentelu
- kutina
- ihon kuivuus

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- käsien ja jalkaterien kipu, punoitus, turvotus tai ihon kesiminen
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (aspartaattiaminotransferaasi ja alaniiniaminotransferaasi) verikokeissa
- virtsarakkotulehdus, joka aiheuttaa kirvelyä virtsatessa ja tiheää, voimakasta virtsaamistarvetta
- makuaistin häiriöt
- mahakipu, ruoansulatushäiriöt, närästys
- huulitulehdus
- painon lasku
- nenän vuotaminen
- lihaskrampit
- kuume
- kynsiongelmat

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus (pankreatiitti)
- mahalaukun tai suolen seinämän repeytyminen (maha-suolikanavan perforaatio)

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vaikeat rakkuloivat ja hilseilevät ihoreaktiot (voivat viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, pussissa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GIOTRIF sisältää

- Vaikuttava aine on afatinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg afatinibia (dimaleaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), tyypin A krospondoni, magnesiumstearaatti (E470b), hypromelloosi (E464), makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polysorbaatti 80 (E433), indigokarmiini alumiinilakka (E132).

GIOTRIF-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

GIOTRIF 30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummansinisiä ja pyöreitä. Toiselle puolelle on kaiverrettu koodi ”T30” ja toiselle puolelle Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF kalvopäällysteiset tabletit on pakattu pakkauksiin, joissa on 1, 2 tai 4 yksittäispakattua läpipainopakkausta. Kussakin läpipainopakkauksessa on 7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin läpipainopakkaus on pakattu alumiiniseen pussiin, jossa on kuivatusainepussi. Kuivatusainepussia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit afatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta
3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään

GIOTRIF-lääkkeen vaikuttava aine on afatinibi. Se vaikuttaa salpaamalla ErbB-perheen proteiinien toimintaa. Tällaisia proteiineja ovat EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori tai ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4. Nämä proteiinit osallistuvat syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen, ja muutokset (mutaatiot) näitä proteiineja tuottavissa geeneissä voivat vaikuttaa tähän toimintaan. Lääke salpaa näiden proteiinien toimintaa ja voi siten estää syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yksinään tiettyä keuhkosityöpätyyppiä (ei-pienisoluista keuhkosityöpää) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jos syövässä on todettu olevan EGFR-geenin mutaatio. GIOTRIF-valmistetta voidaan määrätä ensimmäiseksi hoidoksi tai jos aikaisemmin annettu solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.
- jos syöpä on levyepiteeliperäinen ja aiempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta

Älä ota GIOTRIF-valmistetta

- jos olet allerginen afatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos olet nainen tai pienipainoinen (painat alle 50 kg) tai sinulla on munuaisvaivoja. Jos jokin näistä koskee sinua, lääkäri saattaa seurata vointiasi tavallista tarkemmin, sillä haittavaikutukset voivat olla voimakkaampia.
- jos sinulla on ollut aiemmin keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- jos sinulla on maksavaivoja. Lääkäri saattaa teettää maksakokeita. Tätä lääkitystä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on ollut silmävaivoja, esim. vaikeaa silmien kuivumista tai silmän läpinäkyvän ulkopinnan (sarveiskalvon) tulehdusta tai haavaumia, tai jos käytät piilolinsssejä.
- jos sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja. Lääkäri seuraa ehkä vointiasi tavanomaista

tarkemmin.

Kerro heti lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana:

- jos sairastut ripuliin. On tärkeää, että ripulin hoito aloitetaan heti ensimmäisten oireiden alettua.
- jos sinulle tulee ihottumaa. Ihottuman varhainen hoito on tärkeää.
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta. Syynä voi olla keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi olla henkeä uhkaava.
- jos sinulla on kovaa vatsakipua tai suolistokipua, kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsan pingotusta tai turvotusta, sillä nämä voivat olla mahalaukun tai suolen seinämän repeytymisen (maha-suolikanavan perforaation) oireita. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut maha-suolikanavan haavaumia tai suolen umpipussitauti, tai jos käytät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehduksen ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa maha-suolikanavan perforaation riskiä.
- jos sinulle tulee äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta ja kipua, lisääntyneitä kyynelvuotoa, näön sumenemista ja/tai valoherkkyyttä. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

GIOTRIF-hoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille. Lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GIOTRIF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Etenkin seuraavat lääkkeet voivat suurentaa GIOTRIF-lääkkeen pitoisuuksia veressä ja siten myös haittavaikutusriskiä, jos ne otetaan ennen GIOTRIF-valmistetta. Siksi niiden ja GIOTRIF-valmisteen oton välillä on oltava mahdollisimman pitkä aika. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos lääke otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos lääke otetaan kerran päivässä) eroa GIOTRIF-valmisteen ottoon:

- ritonaviiri, ketokonatsoli (shampoota lukuun ottamatta), itrakonatsoli, erytromysiini, nelfinaviiri, sakinaviiri – lääkkeitä erilaisten infektioiden hoitoon.
- verapamiili, kinidiini, amiodaroni – sydänlääkkeitä.
- siklosporiini A, takrolimuusi – immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää GIOTRIF-valmisteen tehoa:

- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali – epilepsialääkkeitä.
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.
- rifampisiini – tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti.

Kysy neuvoa lääkäriltä, jos olet epävarma siitä, mihin aikaan näitä lääkkeitä pitää ottaa.

GIOTRIF voi suurentaa muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Tämä koskee mm. seuraavia:

- sulfasalatsiini – tulehdusten/infektioiden hoitoon.
- rosuvastatiini – kolesterolipitoisuuksia pienentävä lääke.

Kerro lääkärille ennen kuin otat näitä lääkkeitä yhdessä GIOTRIF-valmisteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Naispotilas ei saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana. Jos voit tulla raskaaksi, käytä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen

jälkeen. Hoito voi näet aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro asiasta heti hoitavalle lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi, jatketaanko hoitoa vai lopetetaanko se.

Jos suunnittelet raskautta otettuasi tämän lääkkeen viimeisen annoksen, kysy neuvoa lääkäriltä, sillä lääke ei ole välttämättä vielä poistunut kokonaan elimistöstäsi.

Imetys

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä imettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos hoitoon liittyy oireita, jotka vaikuttavat näköön (esim. silmän punoitus ja/tai ärsytys, silmän kuivuus, kyynelvuoto, valoherkkyys) tai keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että et aja autoa etkä käytä koneita ennen kuin haittavaikutus lakkaa (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

GIOTRIF sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (tietty sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut annos on 40 mg joka päivä.

Lääkäri voi muuttaa (suurentaa tai pienentää) annosta riippuen siitä, miten hyvin siedät tätä lääkettä.

GIOTRIF-lääkkeen ottoajankohta

- On tärkeää, että lääke otetaan ilman ruokaa.
- Ota tämä lääke vähintään 1 tunti ennen ruokaa tai
- Jos olet jo syönyt, odota ruoan jälkeen vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkkeen ottamista.
- Ota lääke kerran vuorokaudessa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.
- Tabletteja ei saa jakaa, pureskella eikä murskata.
- Niele tabletti kokonaisuena ja juo sen kanssa lasillinen hiilihapotontavettä.

GIOTRIF otetaan suun kautta. Jos tablettia on vaikea niellä, voit liettää sen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Pudota tabletti veteen kokonaisuena ja sekoita nestettä silloin tällöin jopa 15 minuutin ajan, kunnes tabletti on hajonnut pienempiin hiukkasiin. Juo neste heti. Täytä lasi sitten uudelleen vedellä ja juo vesi, jotta saat koko lääkeannoksen.

Jos et pysty nielemään ja sinulla on mahaletku, lääkäri saattaa ehdottaa, että lääke annetaan letkun kautta.

Jos otat enemmän GIOTRIF-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Haittavaikutukset voivat lisääntyä, ja lääkäri saattaa tauottaa lääkkeen käytön ja antaa tarvittavaa lisähoitoa.

Jos unohdat ottaa GIOTRIF-valmistetta

- Jos seuraavan annoksen ottoajankohtaan on yli 8 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat asian.
- Jos seuraavan annoksen ottoajankohta on seuraavan 8 tunnin aikana, jätä unohtunut annos väliin

ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Ota tämän jälkeen tabletteja tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan.
Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia yhtä aikaa yhden tabletin sijasta) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat GIOTRIF-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin hoitavan lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa tämä lääke joka päivä ja jatkaa sen ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämään tapaan, syöpä saattaa alkaa taas kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavassa lueteltavista vakavista haittavaikutuksista. Joissakin tapauksissa lääkärin on ehkä tauotettava hoito ja pienennettävä annosta tai lopetettava hoito:

- **Ripuli** (hyvin yleinen, voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).
Yli 2 päivää kestävä ripuli tai vaikeampi ripuli voi johtaa nestehukkaan (yleinen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä), veren kaliumpitoisuuden laskuun (yleinen) ja munuaistoiminnan huononemiseen (yleinen). Ripulia voidaan hoitaa. Juo runsaasti nestettä heti, kun ripuli alkaa. Ota heti yhteys lääkäriin ja aloita asianmukainen ripulilääkitys mahdollisimman pian. Sinulla on oltava saatavilla ripulilääkkeitä ennen GIOTRIF-lääkityksen aloittamista.
- **Ihottuma** (hyvin yleinen).
On tärkeää hoitaa ihottuma varhain. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy ihottuma. Jos ihottuman hoito ei tehoa ja ihottuma vaikeutuu (esim. iho kesii tai sille muodostuu rakkuloita), kerro tästä välittömästi lääkärille, sillä lääkäri voi päättää, että GIOTRIF-hoito on lopetettava. Ihottuma voi kehittyä auringolle altistuneille ihoalueille tai olla näillä alueilla vaikeampaa. On suositeltavaa suojautua auringolta suojaavien vaatteiden ja aurinkovoiteen avulla.
- **Keuhkojen tulehdus** (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta), ns. interstitiaalinen keuhkosairaus.
Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy hengenahdistusta tai aiempi hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta.
- **Silmän ärsytys tai tulehdus**
Silmän ärsytystä tai tulehdusta voi esiintyä (sidekalvotulehdus / silmän kuivuus on yleinen ja sarveiskalvotulehdus melko harvinainen). Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy äkillisesti silmäoireita kuten silmän kipua, punoitusta tai kuivuutta tai jos silmäoireet pahenevat.

Jos sinulla on mikä tahansa edellä mainituista oireista, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- suun haavaumat ja suutulehdus
- kynsien infektio
- ruokahalun heikkeneminen
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi

- oksentelu
- kutina
- ihon kuivuus

Yleiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- käsien ja jalkaterien kipu, punoitus, turvotus tai ihon kesiminen
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (aspartaattiaminotransferaasi ja alaniiniaminotransferaasi) verikokeissa
- virtsarakkotulehdus, joka aiheuttaa kirvelyä virtsatessa ja tiheää, voimakasta virtsaamistarvetta
- makuaistin häiriöt
- mahakipu, ruoansulatushäiriöt, närästys
- huulitulehdus
- painon lasku
- nenän vuotaminen
- lihaskrampit
- kuume
- kynsiongelmät

Melko harvinaiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus (pankreatiitti)
- mahalaukun tai suolen seinämän repeytyminen (maha-suolikanavan perforaatio)

Harvinaiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vaikeat rakkuloivat ja hilseilevät ihoreaktiot (voivat viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin)

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, pussissa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GIOTRIF sisältää

- Vaikuttava aine on afatinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg afatinibia (dimaleaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), tyypin A krospondoni, magnesiumstearaatti (E470b), hypromelloosi (E464), makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polysorbaatti 80 (E433), indigokarmiini alumiinilakka (E132).

GIOTRIF-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

GIOTRIF 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä ja pyöreitä. Toiselle puolelle on kaiverrettu koodi ”T40” ja toiselle puolelle Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF kalvopäällysteiset tabletit on pakattu pakkauksiin, joissa on 1, 2 tai 4 yksittäispakattua läpipainopakkausta. Kussakin läpipainopakkauksessa on 7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin läpipainopakkaus on pakattu alumiiniseen pussiin, jossa on kuivatusainepussi. Kuivatusainepussia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit afatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta
3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä GIOTRIF on ja mihin sitä käytetään

GIOTRIF-lääkkeen vaikuttava aine on afatinibi. Se vaikuttaa salpaamalla ErbB-perheen proteiinien toimintaa. Tällaisia proteiineja ovat EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori tai ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4. Nämä proteiinit osallistuvat syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen, ja muutokset (mutaatiot) näitä proteiineja tuottavissa geeneissä voivat vaikuttaa tähän toimintaan. Lääke salpaa näiden proteiinien toimintaa ja voi siten estää syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yksinään tiettyä keuhkosityöpätyyppiä (ei-pienisoluista keuhkosityöpää) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jos syövässä on todettu olevan EGFR-geenin mutaatio. GIOTRIF-valmistetta voidaan määrätä ensimmäiseksi hoidoksi tai jos aikaisemmin annettu solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.
- jos syöpä on levyepiteeliperäinen ja aiempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut riittävän hyvin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat GIOTRIF-valmistetta

Älä ota GIOTRIF-valmistetta

- jos olet allerginen afatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos olet nainen tai pienipainoinen (painat alle 50 kg) tai sinulla on munuaisvaivoja. Jos jokin näistä koskee sinua, lääkäri saattaa seurata vointiasi tavallista tarkemmin, sillä haittavaikutukset voivat olla voimakkaampia.
- jos sinulla on ollut aiemmin keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- jos sinulla on maksavaivoja. Lääkäri saattaa teettää maksakokeita. Tätä lääkitystä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on ollut silmävaivoja, esim. vaikeaa silmien kuivumista tai silmän läpinäkyvän ulkopinnan (sarveiskalvon) tulehdusta tai haavaumia, tai jos käytät piilolinssijä.
- jos sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja. Lääkäri seuraa ehkä vointiasi tavanomaista

tarkemmin.

Kerro heti lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana:

- jos sairastut ripuliin. On tärkeää, että ripulin hoito aloitetaan heti ensimmäisten oireiden alettua.
- jos sinulle tulee ihottumaa. Ihottuman varhainen hoito on tärkeää.
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta. Syynä voi olla keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi olla henkeä uhkaava.
- jos sinulla on kovaa vatsakipua tai suolistokipua, kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsan pingotusta tai turvotusta, sillä nämä voivat olla mahalaukun tai suolen seinämän repeytymisen (maha-suolikanavan perforaation) oireita. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut maha-suolikanavan haavaumia tai suolen umpipussitauti, tai jos käytät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehduksen ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa maha-suolikanavan perforaation riskiä.
- jos sinulle tulee äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta ja kipua, lisääntyneitä kyynelvuotoa, näön sumenemista ja/tai valoherkkyyttä. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

GIOTRIF-hoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille. Lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GIOTRIF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Etenkin seuraavat lääkkeet voivat suurentaa GIOTRIF-lääkkeen pitoisuuksia veressä ja siten myös haittavaikutusriskiä, jos ne otetaan ennen GIOTRIF-valmistetta. Siksi niiden ja GIOTRIF-valmisteen oton välillä on oltava mahdollisimman pitkä aika. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos lääke otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos lääke otetaan kerran päivässä) eroa GIOTRIF-valmisteen ottoon:

- ritonaviiri, ketokonatsoli (shampoota lukuun ottamatta), itrakonatsoli, erytromysiini, nelfinaviiri, sakinaviiri – lääkkeitä erilaisten infektioiden hoitoon.
- verapamiili, kinidiini, amiodaroni – sydänlääkkeitä.
- siklosporiini A, takrolimuusi – immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää GIOTRIF-valmisteen tehoa:

- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali – epilepsialääkkeitä.
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.
- rifampisiini – tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti.

Kysy neuvoa lääkäriltä, jos olet epävarma siitä, mihin aikaan näitä lääkkeitä pitää ottaa.

GIOTRIF voi suurentaa muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Tämä koskee mm. seuraavia:

- sulfasalatsiini – tulehdusten/infektioiden hoitoon.
- rosuvastatiini – kolesterolipitoisuuksia pienentävä lääke.

Kerro lääkärille ennen kuin otat näitä lääkkeitä yhdessä GIOTRIF-valmisteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Naispotilas ei saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana. Jos voit tulla raskaaksi, käytä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen

jälkeen. Hoito voi näet aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro asiasta heti hoitavalle lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi, jatketaanko hoitoa vai lopetetaanko se.

Jos suunnittelet raskautta otettuasi tämän lääkkeen viimeisen annoksen, kysy neuvoa lääkäriltä, sillä lääke ei ole välttämättä vielä poistunut kokonaan elimistöstäsi.

Imetys

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos hoitoon liittyy oireita, jotka vaikuttavat näköön (esim. silmän punoitus ja/tai ärsytys, silmän kuivuus, kyynelvuoto, valoherkkyys) tai keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että et aja autoa etkä käytä koneita ennen kuin haittavaikutus lakkaa (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

GIOTRIF sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (tietty sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten GIOTRIF-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut annos on 40 mg joka päivä.

Lääkäri voi muuttaa (suurentaa tai pienentää) annosta riippuen siitä, miten hyvin siedät tätä lääkettä.

GIOTRIF-lääkkeen ottoajankohta

- On tärkeää, että lääke otetaan ilman ruokaa.
- Ota tämä lääke vähintään 1 tunti ennen ruokaa tai
- Jos olet jo syönyt, odota ruoan jälkeen vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkkeen ottamista.
- Ota lääke kerran vuorokaudessa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.
- Tabletteja ei saa jakaa, pureskella eikä murskata.
- Niele tabletti kokonaisuena ja juo sen kanssa lasillinen hiilihapotontavettä.

GIOTRIF otetaan suun kautta. Jos tablettia on vaikea niellä, voit liettää sen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Pudota tabletti veteen kokonaisuena ja sekoita nestettä silloin tällöin jopa 15 minuutin ajan, kunnes tabletti on hajonnut pienempiin hiukkasiin. Juo neste heti. Täytä lasi sitten uudelleen vedellä ja juo vesi, jotta saat koko lääkeannoksen.

Jos et pysty nielemään ja sinulla on mahaletku, lääkäri saattaa ehdottaa, että lääke annetaan letkun kautta.

Jos otat enemmän GIOTRIF-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Haittavaikutukset voivat lisääntyä, ja lääkäri saattaa tauottaa lääkkeen käytön ja antaa tarvittavaa lisähoitoa.

Jos unohdat ottaa GIOTRIF-valmistetta

- Jos seuraavan annoksen ottoajankohtaan on yli 8 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat asian.
- Jos seuraavan annoksen ottoajankohta on seuraavan 8 tunnin aikana, jätä unohtunut annos väliin

ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Ota tämän jälkeen tabletteja tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan.
Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia yhtä aikaa yhden tabletin sijasta) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat GIOTRIF-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin hoitavan lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa tämä lääke joka päivä ja jatkaa sen ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämään tapaan, syöpä saattaa alkaa taas kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavassa lueteltavista vakavista haittavaikutuksista. Joissakin tapauksissa lääkärin on ehkä tauotettava hoito ja pienennettävä annosta tai lopetettava hoito:

- **Ripuli** (hyvin yleinen, voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).
Yli 2 päivää kestävä ripuli tai vaikeampi ripuli voi johtaa nestehukkaan (yleinen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä), veren kaliumpitoisuuden laskuun (yleinen) ja munuaistoiminnan huononemiseen (yleinen). Ripulia voidaan hoitaa. Juo runsaasti nestettä heti, kun ripuli alkaa. Ota heti yhteys lääkäriin ja aloita asianmukainen ripulilääkitys mahdollisimman pian. Sinulla on oltava saatavilla ripulilääkkeitä ennen GIOTRIF-lääkityksen aloittamista.
- **Ihottuma** (hyvin yleinen).
On tärkeää hoitaa ihottuma varhain. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy ihottuma. Jos ihottuman hoito ei tehoa ja ihottuma vaikeutuu (esim. iho kesii tai sille muodostuu rakkuloita), kerro tästä välittömästi lääkärille, sillä lääkäri voi päättää, että GIOTRIF-hoito on lopetettava. Ihottuma voi kehittyä auringolle altistuneille ihoalueille tai olla näillä alueilla vaikeampaa. On suositeltavaa suojautua auringolta suojaavien vaatteiden ja aurinkovoiteen avulla.
- **Keuhkojen tulehdus** (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta), ns. interstitiaalinen keuhkosairaus.
Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy hengenahdistusta tai aiempi hengenahdistus pahenee äkillisesti; samalla saattaa esiintyä yskää tai kuumetta.
- **Silmän ärsytys tai tulehdus**
Silmän ärsytystä tai tulehdusta voi esiintyä (sidekalvotulehdus / silmän kuivuus on yleinen ja sarveiskalvotulehdus melko harvinainen). Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy äkillisesti silmäoireita kuten silmän kipua, punoitusta tai kuivuutta tai jos silmäoireet pahenevat.

Jos sinulla on mikä tahansa edellä mainituista oireista, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- suun haavaumat ja suutulehdus
- kynsien infektio
- ruokahalun heikkeneminen
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi

- oksentelu
- kutina
- ihon kuivuus

Yleiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- käsien ja jalkaterien kipu, punoitus, turvotus tai ihon kesiminen
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (aspartaattiaminotransferaasi ja alaniiniaminotransferaasi) verikokeissa
- virtsarakkotulehdus, joka aiheuttaa kirvelyä virtsatessa ja tiheää, voimakasta virtsaamistarvetta
- makuaistin häiriöt
- mahakipu, ruoansulatushäiriöt, närästys
- huulitulehdus
- painon lasku
- nenän vuotaminen
- lihaskrampit
- kuume
- kynsiongelmät

Melko harvinaiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus (pankreatiitti)
- mahalaukun tai suolen seinämän repeytyminen (maha-suolikanavan perforaatio)

Harvinaiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vaikeat rakkuloivat ja hilseilevät ihoreaktiot (voivat viitata Stevens–Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin)

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GIOTRIF-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, pussissa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GIOTRIF sisältää

- Vaikuttava aine on afatinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg afatinibia (dimaleaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), tyypin A krospondoni, magnesiumstearaatti (E470b), hypromelloosi (E464), makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polysorbaatti 80 (E433), indigokarmiini alumiinilakka (E132).

GIOTRIF-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

GIOTRIF 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummansinisiä ja soikeita. Toiselle puolelle on kaiverretty koodi ”T50” ja toiselle puolelle Boehringer Ingelheimin logo.

GIOTRIF kalvopäällysteiset tabletit on pakattu pakkauksiin, joissa on 1, 2 tai 4 yksittäispakattua läpipainopakkausta. Kussakin läpipainopakkauksessa on 7 × 1 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin läpipainopakkaus on pakattu alumiiniseen pussiin, jossa on kuivatusainepussi. Kuivatusainepussia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.