

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės
GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės
GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės
GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg afatinibo (*afatinibum*) (dimaleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 118 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg afatinibo (*afatinibum*) (dimaleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 176 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg afatinibo (*afatinibum*) (dimaleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 235 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg afatinibo (*afatinibum*) (dimaleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 294 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra balta arba gelsva, apvali, abipusiai išgaubta, nuožulniais kraštais. Vienoje jos pusėje yra įspaustas kodas „T20“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra tamsiai mėlyna, apvali, abipusiai išgaubta, nuožulniais kraštais. Vienoje jos pusėje yra įspaustas kodas „T30“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra šviesiai mėlyna, apvali, abipusiai išgaubta, nuožulniais kraštais. Vienoje jos pusėje yra įspaustas kodas „T40“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra tamsiai mėlyna, ovali, abipusiai išgaubta. Vienoje jos pusėje yra įspaustas kodas „T50“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

GIOTRIF kaip monoterapija skirtas gydyti

- suaugusius pacientus, anksčiau negydytus epidermio augimo faktoriaus receptorių tirozino kinazės inhibitoriais (EAFR-TKI), sergančius lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu nesmulkiąsteliu (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiu (NSLPV), turinčiu aktyvinančią (-ių) epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) mutaciją (-ų);
- suaugusius pacientus, sergančius lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu plokščiąsteliu NSLPV, kuris progresuoja skiriant chemoterapiją, kurios pagrindą sudaro platinos vaistiniai preparatai, arba po šio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą GIOTRIF turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis priešvėžinio gydymo patirties.

Prieš pradėdant gydyti GIOTRIF, reikia ištirti EAFR mutacijos būklę (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg kartą per parą.

Šį vaistinį preparatą reikia gerti nevalgius. Negalima valgyti bent 3 valandas prieš šio vaistinio preparato vartojimą ir bent 1 valandą po jo pavartojimo (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Gydymą GIOTRIF reikia tęsti tol, kol liga pradeda progresuoti arba kol pacientas pradeda jo netoleruoti (žr. toliau esančią 1 lentelę).

Dozės didinimas

Pacientams, kurie toleruoja pradinę 40 mg paros dozę (t. y. nėra viduriavimo, odos išbėrimo, stomatito ir kitokių nepageidaujamų reakcijų, kurių laipsnis pagal BTKNR > 1) pirmojo gydymo ciklo (NSLPV su teigiamomis EAFR mutacijomis – 21 paros ir plokščiąstelinio NSLPV – 28 parų trukmės) metu, dozę galima padidinti iki didžiausios, t. y. 50 mg per parą. Pacientams, kuriems anksčiau dozė buvo sumažinta, dozės didinti negalima. Didžiausia paros dozė yra 50 mg.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamų reakcijų

Simptominės nepageidaujamos reakcijos (pvz., sunkų ar nuolatinį viduriavimą arba su oda susijusias nepageidaujamas reakcijas) sėkmingai gali suvaldyti gydymo GIOTRIF pertraukimas, dozės sumažinimas arba gydymo nutraukimas taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Dozės korekcijos dėl nepageidaujamų reakcijų informacija

Nepageidaujamos reakcijos pagal BTKNR ^a	Rekomenduojamas dozavimas	
	1-ojo arba 2-ojo laipsnio	2-ojo laipsnio (ilgalaikės ^c arba netoleruojamos) arba ≥ 3-ojo laipsnio
	Gydymo pertraukti nereikia ^b	Gydymą pertraukti, kol taps 0/1 ^b laipsnio
	Dozės koreguoti nereikia	Gydymą tęsti, dozę mažinant po 10 mg ^d

^a BTKNR – Nacionalinio vėžio instituto (JAV) Bendrieji terminologijos kriterijai nepageidaujamiems reiškiniams

^b Pasireiškus viduriavimui, būtina nedelsiant pradėti gydyti viduriavimą stabdančiais vaistiniais preparatais (pvz., loperamidu) ir nuolatinį viduriavimą gydyti tol, kol išnyksta laisvinamieji žarnų judesiai.

^c > 48 valandas trunkantis viduriavimas ir (arba) > 7 paras trunkantis išbėrimas

^d Jeigu pacientas netoleruoja 20 mg paros dozės, GIOTRIF vartojimą reikia nutraukti visam laikui

Jeigu pacientui atsiranda ūminių ar sunkėjančių kvėpavimo simptomų, reikia manyti, kad yra intersticinė plaučių liga (IPL). Jos atveju gydymą reikia pertraukti, kol pacientas bus ištirtas. Diagnozavus IPL, gydymą GIOTRIF reikia nutraukti ir prireikus pradėti tinkamai gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus dozę

Praleistą dozę pacientas tą pačią dieną turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Vis dėlto, jeigu kitą dozę reikia gerti 8 valandų laikotarpiu, tai pamirštąją būtina praleisti.

P glikoproteino (P-gp) inhibitorių vartojimas

Jeigu reikia gydyti P-gp inhibitoriais, vaistinius preparatus reikia dozuoti išskirstytai, t. y. P-gp inhibitoriaus dozės vartojimą reikia kiek įmanoma atitolinti nuo GIOTRIF dozės. Geriausia vartoti taip, kad tarp jų ir GIOTRIF vartojimo būtų 6 valandų (jei P-gp inhibitoriai skiriami 2 kartus per parą) arba 12 valandų (jei P-gp inhibitoriai skiriami 1 kartą per parą) pertrauka (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nustatyta, kad afatinibo ekspozicija padidėjo pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių). Pradinės dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra lengvas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] 60-89 ml/min./1,73 m²), vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min./1,73 m²) ar sunkus (aGFG 15-29 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas. Stebėkite pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15-29 ml/min./1,73 m²) ir koreguokite GIOTRIF dozę, jei jos netoleruoja. Nerekomenduojama gydyti GIOTRIF pacientų, kurių aGFG < 15 ml/min./1,73 m² arba kuriems taikoma dializė.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra lengvas (Child-Pugh A) arba vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme afatinibo ekspozicija reikšmingai nekinta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės korekcija nebūtina. Šio vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems yra sunkus (Child-Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas. Šiai populiacijai gydymas nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

GIOTRIF nėra skirtas vaikų populiacijai NSLPV indikacijai.

Klinikinis tyrimas, atliktas su kitomis ligomis sergančiais vaikais, vaikų ir paauglių gydymo GIOTRIF tikslingumo nepatvirtino (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Taigi vaikų ir paauglių šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną. Reikia nuryti visą tabletę, užgeriant vandeniu. Jeigu visos tabletės nuryti neįmanoma, ją galima disperguoti maždaug 100 ml angliarūgštės neprisotinto geriamojo vandens. Kitokie skysčiai tam netinka. Tabletę į vandenį reikia įmesti nesutraiškytą ir 15 minučių laikotarpiu retkarčiais pamaišyti, kol ji suirs į labai smulkias daleles. Gautą dispersiją būtina nedelsiant išgerti. Stiklinę reikia praskalauti maždaug 100 ml vandens ir ją išgerti. Be to, dispersiją galima supilti į skrandį pro skrandžio vamzdelį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas afatinibui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

EAFR mutacijos būklės vertinimas

EAFR mutacijos būklei nustatyti svarbu naudoti gerai validuotą patikimą metodą, kad nebūtų nustatyti klaidingai neigiami arba klaidingai teigiami duomenys.

Viduriavimas

Gydymo GIOTRIF metu buvo viduriavimo, įskaitant sunkų, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Viduriavimas gali sukelti dehidrataciją, tiek susijusią, tiek nesusijusią su inkstų nepakankamumu, kuri retais atvejais buvo mirtina. Viduriavimas paprastai pasireiškia per pirmas 2 gydymo savaites. 3-iojo laipsnio viduriavimas dažniausiai pasireiškė per pirmas 6 gydymo savaites.

Veiksmingas viduriavimo gydymas, įskaitant tinkamo skysčių vartojimo ir viduriavimą stabdančių vaistinių preparatų derinį, ypač pirmųjų 6 gydymo savaičių laikotarpiu, yra svarbus ir jį reikia pradėti atsiradus pirmųjų viduriavimo požymių. Būtina gydyti viduriavimą stabdančiais vaistiniais preparatais (pvz., loperamidu), prireikus jų dozę galima didinti iki patvirtintos didžiausios rekomenduojamos dozės. Viduriavimą stabdantys vaistiniai preparatai pacientui turi būti lengvai prieinami, kad gydymą būtų galima pradėti nuo pirmųjų viduriavimo požymių atsiradimo ir tęsti tol, kol nustos viduriuoti 12 valandų. Pacientams, kuriems pasireiškia stiprus viduriavimas, gali reikėti pertraukti gydymą GIOTRIF, mažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Dehidratuotiems pacientams gali reikėti į veną leisti elektrolitų ir skysčių.

Su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos

Šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams buvo išbėrimo (spuogų) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Paprastai išbėrimas reiškiasi lengvu arba vidutinio sunkumo eriteminiu arba į spuogus panašiu išbėrimu, kuris gali atsirasti arba pasunkėti saulės veikiamuose odos plotuose. Saulėje būnantiems pacientams patariama vilkėti apsauginius drabužius ir teptis nuo saulės saugančiu kremu. Ankstyvas odos reakcijų sustabdymas (pvz., emolientais, antibiotikais) gali palengvinti nepertraukiamą gydymą GIOTRIF. Jeigu atsiranda sunkių odos reakcijų, taip pat gali reikėti laikinai pertraukti gydymą, mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių), imtis papildomų gydymo priemonių ir pacientą siųsti pas specialistą, turintį kompetencijos gydyti šį poveikį odai.

Buvo pūslinio, pūslelinio ir eksfoliacinio odos sutrikimų atvejų, įskaitant retus galimai Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus. Jeigu pacientui pasireiškė sunkus pūslinis, pūslelinis ar eksfoliacinis sutrikimas, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Moteriškoji lytis, mažesnis kūno svoris ir inkstų funkcijos sutrikimas

Moterų, pacientų, kurių kūno svoris mažesnis arba inkstų funkcija sutrikusi, organizme buvo nustatyta didesnė afatinibo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Tai gali sąlygoti didesnę riziką pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, ypač viduriavimui, išbėrimui / spuogams ir stomatitui. Pacientus, turinčius minėtų rizikos veiksnių, rekomenduojama atidžiau stebėti.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Pacientams, kurie GIOTRIF buvo gydomi nuo NSLPV, buvo IPL arba į IPL panašių nepageidaujamų reiškinių (pvz., plaučių infiltracijos, pneumonito, ūminio kvėpavimo distreso sindromo, alerginio alveolito) atvejų, įskaitant mirtinus. Visų klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant GIOTRIF, į IPL panašių nepageidaujamų reakcijų atsirado 0,7 % pacientų (įskaitant 0,5 % pacientų, kuriems pasireiškė ≥ 3 laipsnio pagal BTKNR į IPL panašių nepageidaujamų reakcijų). Pacientai, sirgę IPL, nebuvo tiriami.

Visus pacientus, kuriems staiga atsirado ir (arba) dėl neaiškių priežasčių pasunkėjo plaučių simptomai (dusulys, kosulys, karščiavimas), reikia atidžiai ištirti, kad būtų galima atmesti IPL. Gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia pertraukti iki bus ištirti šie simptomai. Diagnozavus IPL, GIOTRIF vartojimą reikia nutraukti visam laikui ir prireikus pradėti tinkamai gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu mažiau negu 1 % pacientų pasireiškė kepenų nepakankamumas, įskaitant mirtiną. Šiems pacientams painiojantys veiksniai buvo kepenų liga prieš pradedant gydyti ir (arba) sergamumas gretutinėmis ligomis, susijęs su esamo piktybinio proceso progresavimu. Pacientams, kurie kepenų liga serga prieš pradedant juos gydyti, rekomenduojama periodiškai atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pagrindinių tyrimų metu iš 40 mg paros doze gydomų pacientų, kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų duomenys buvo normalūs, 2,4 % (LUX-Lung 3) ir

1,6 % (LUX-Lung 8) buvo nustatytas 3-iojo laipsnio alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas. LUX-Lung 3 tyrime 3-iojo laipsnio ALT / AST aktyvumo padidėjimas pacientams, kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų duomenys buvo nukrypę nuo normos, padidėjimas buvo apie 3,5 karto didesnis. LUX-Lung 8 tyrime pacientams, kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų duomenys buvo nukrypę nuo normos, 3-iojo laipsnio ALT / AST aktyvumo padidėjimo nestebėta (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcijai pablogėjus, GIOTRIF dozės vartojimą gali reikėti pertraukti (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems gydymo GIOTRIF metu pasireiškė sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Virškinimo trakto perforacijos

Visų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu virškinimo trakto perforacija, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus, gydymo GIOTRIF metu nustatyta 0,2 % pacientų. Daugumoje atvejų virškinimo trakto perforacija buvo susijusi su kitais žinomais rizikos veiksniais, įskaitant kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, pvz., kortikosteroidus, NVNU arba antiangiogeninius vaistinius preparatus, anksčiau pasireiškusias virškinimo trakto opas, anksčiau pasireiškusią divertikulinę ligą, amžių arba metastazes žarnų perforacijos vietose. Pacientų, kuriems vartojant GIOTRIF atsiranda virškinimo trakto perforacija, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Keratitas

Jeigu atsiranda tokių simptomų, kaip antai ūminis arba sunkėjantis akių uždegimas, ašarojimas, jautrumas šviesai, neryškus daiktų matymas, akių skausmas ir (arba) paraudimas, pacientą būtina skubiai siųsti pas akių specialistą. Jeigu patvirtinama opinio keratito diagnozė, gydymą reikia pertraukti arba nutraukti. Diagnozavus keratitą, reikia atidžiai įvertinti gydymo tęsimo naudą ir riziką. Keratitu, opiniu keratitu ar sunkia akių sausme sirgusius pacientus šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai. Keratito ir išopėjimo rizikos veiksnys yra ir kontaktinių lęšių nešiojimas (žr. 4.8 skyrių).

Kairiojo širdies skilvelio funkcija

Kairiojo širdies skilvelio funkcijos sutrikimas siejamas su HER2 slopinimu. Remiantis turimais klinikinių tyrimų duomenimis, negalima teigti, kad šis vaistinis preparatas sukelia nepageidaujamų širdies kontraktilumo reakcijų. Tačiau pacientams, kurių kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcija (KŠSIF) nenormali arba kurie yra sirgę reikšminga širdies liga, šio vaistinio preparato poveikis netirtas. Jeigu pacientas turi širdies sutrikimų rizikos veiksnių arba sutrikimų, galinčių veikti KŠSIF, reikia stebėti širdies funkciją, įskaitant KŠSIF matavimą, prieš pradedant gydyti ir gydymo metu. Pacientams, kuriems gydymo metu atsirado reikšmingų širdies sutrikimo požymių ar simptomų, privalu stebėti širdies funkciją, įskaitant KŠSIF matavimą.

Pacientams, kurių KŠSIF yra mažesnė už gydymo įstaigos nustatytą mažiausią normos reikšmę, būtina kardiologo konsultacija, taip pat jiems reikia gydymą pertraukti arba nutraukti.

P glikoproteino (P-gp) sąveika

Šį vaistinį preparatą derinant su stipriai P-gp indukuojančiais vaistiniais preparatais, gali sumažėti afatinibo ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika su vaistinio preparato pernašos sistemomis

P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžiui atsparaus baltymo (KVAB) inhibitorių poveikis afatinibui
Tyrimai *in vitro* parodė, kad afatinibas yra P-gp ir KVAB substratas. Stipraus poveikio P-gp ir KVAB inhibitoriaus ritonaviro (200 mg 2 kartus per parą, 3 paras) pavartojus likus 1 valandai iki vienos 20 mg GIOTRIF dozės vartojimo, afatinibo ekspozicija (plotas po koncentracijos kraujyje

priklausomai nuo laiko kreivė – $AUC_{0-\infty}$) padidėjo 48 %, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) – 39 %. Palyginti, ritonaviro pavartojus vienu laiku su 40 mg GIOTRIF doze arba praėjus 6 valandoms po jos, santykinis afatinibo biologinis prieinamumas buvo atitinkamai 119 % ($AUC_{0-\infty}$) ir 104 % (C_{max}) bei 111 % ($AUC_{0-\infty}$) ir 105 % (C_{max}). Taigi stipraus poveikio P-gp inhibitorius (įskaitant ne tik ritonavirą, ciklosporiną A, ketokonazolą, itrakonazolą, eritromiciną, verapamilį, chinidiną, takrolimužą, nelfinavirą, sakvinavirą ir amjodaroną) rekomenduojama dozuoti išskirstytai, geriausia tarp jų ir GIOTRIF vartojimo darant 6 valandų arba 12 valandų pertrauką (žr. 4.2 skyrių).

P-gp induktorių poveikis afatinibui

Vieną 40 mg GIOTRIF dozę pavartojus po prieš tai vartoto stipraus poveikio P-gp induktoriaus rifampicino (600 mg kartą per parą, 7 paras), afatinibo ekspozicija kraujo plazmoje sumažėjo 34 % ($AUC_{0-\infty}$) ir 22 % (C_{max}). Stipraus poveikio P-gp induktoriai, įskaitant ne tik rifampiciną, karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį bei paprastąsias jonažoles (*Hypericum perforatum*), gali mažinti afatinibo ekspoziciją (žr. 4.4 skyrių).

Afatinibo poveikis P-gp substratams

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, afatinibas P-gp slopina vidutiniškai. Vis dėlto, remiantis klinikiniais duomenimis, manoma, kad mažai tikėtina, jog gydymas GIOTRIF sukels kitų P-gp substratų koncentracijos pokyčius kraujo plazmoje.

Sąveika su KVAB

Tyrimai *in vitro* rodo, kad afatinibas yra nešiklio KVAB substratas ir inhibitorius. Afatinibas gali padidinti per burną pavartotų KVAB substratų (įskaitant ne tik rozuvastatiną ir sulfasalaziną) biologinį prieinamumą.

Maisto poveikis afatinibui

GIOTRIF vartojimas kartu su labai riebiu maistu lėmė reikšmingą afatinibo ekspozicijos sumažėjimą maždaug 50 % C_{max} atžvilgiu ir 39 % $AUC_{0-\infty}$ atžvilgiu. Šio vaistinio preparato reikia gerti nevalgius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kaip atsargumo priemonę, vaisingoms moterims reikia patarti gydymo GIOTRIF metu vengti pastoti. Vaisingos moterys turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės pavartojimo.

Nėštumas

Visi į EAFR nukreipti vaistiniai preparatai gali pažeisti vaisių.

Afatinib tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Su gyvūnais atliktų tyrimų metu dozės, kurios vaikagai patelei yra letalinės arba mažesnės už jas, teratogeninio poveikio požymių nelėmė. Nepageidaujamas pokyčius lėmė tik toksinės dozės. Vis dėlto gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo arba panaši į atsirandančią pacientų organizme, arba už ją mažesnė (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Taigi rizika žmogui nežinoma. Jeigu pacientė GIOTRIF vartoja nėštumo metu arba pastoja gydymo metu ar po jo, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afatinibas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Remiantis tuo, tikėtina, kad afatinibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Motinoms reikia patarti gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu kūdikio nežindyti.

Vaisingumas

Afatinibo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Turimi ikiklinikinių toksikologinių tyrimų

duomenys rodo didelių dozių poveikį dauginimosi organams. Taigi gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu nepageidaujamo poveikio žmogaus vaisingumui atmesti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

GIOTRIF gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo metu kai kuriems pacientams pasireiškė nepageidaujamos akių reakcijos (konjunktyvitas, akių sausmė, keratitas), galinčios veikti pacientų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų (NR) pobūdis paprastai buvo susijęs su EAFR slopinančiu afanitibo veikimo mechanizmu. Visų nepageidaujamų reakcijų santrauka yra pateikta 2 lentelėje. Dažniausios NR buvo viduriavimas ir su oda susiję nepageidaujami reiškiniai (žr. 4.4 skyrių), taip pat stomatitas ir paronichija (žr. 3, 4 ir 5 lenteles). Apskritai dozės mažinimas (žr. 4.2 skyrių) lėmė mažesnę dažnų nepageidaujamų reakcijų dažnį.

Dėl NR LUX-Lung 3 tyrime dozę reikėjo mažinti 57 %, o LUX-Lung 8 tyrime – 25 % pacientų, gydomų kartą per parą vartojama 40 mg GIOTRIF doze. Dėl NR viduriavimo ir išbėrimo (spuogų) gydymą reikėjo nutraukti atitinkamai 1,3 % ir 0 % pacientų LUX-Lung 3 tyrime ir atitinkamai 3,8 % ir 2 % pacientų LUX-Lung 8 tyrime.

Į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos pastebėtos 0,7 % afatinibu gydytų pacientų. Buvo gauta pranešimų apie pūslinį, pūslelinį išbėrimą ir eksfoliacinę odos būklę, įskaitant retus, panašius į Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, atvejus, nors šiais atvejais ligos priežastis galėjo būti alternatyvi (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje yra pateiktas NR, pastebėtų visų tyrimų ir poregistracinio stebėjimo metu, kai NSLPV sergantiems pacientams buvo taikoma monoterapija 40 mg arba 50 mg GIOTRIF paros dozėmis, dažnis. NR yra sugrupuotos pagal dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų pagal dažnio kategorijas santrauka

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Paronichija ¹	Cistitas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Dehidratacija Hipokalemija		
Nervų sistemos sutrikimai		Disgeuzija		
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas Akių sausmė	Keratitis Nenormalus blakstienų augimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė	Rinorėja	Intersticinė plaučių liga	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Stomatitas ² Pykinimas Vėmimas	Dispepsija Cheilitas	Pankreatitas Virškinimo trakto perforacija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas kraujyje Aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas kraujyje		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ³ Spuogiškas dermatitas ⁴ Niežėjimas ⁵ Odos sausmė ⁶	Plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas Nago sutrikimai ⁸		<i>Stevens-Johnson sindromas⁷</i> Toksinė epidermio nekrolizė ⁷
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų funkcijos sutrikimas / Inkstų nepakankamumas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščiavimas		
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas		

¹ Apima paronichiją, nagų infekciją, nagų guolio infekciją

² Apima stomatitą, aftinį stomatitą, gleivinės uždegimą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės eroziją, gleivinės išopėjimą

³ Apima pirmenybinių išbėrimo terminų grupę

⁴ Apima spuogus, pustulinius spuogus, spuogišką dermatitą

⁵ Apima niežėjimą, generalizuotą niežėjimą

⁶ Apima odos sausmę, odos sutrūkinėjimą

⁷ Remiantis poregistraciniu stebėjimu

⁸ Apima nago sutrikimą, onicholizę (nago ištirpimą), toksinį poveikį nagui, onichoklazę (nagų lūžinėjimą), nago įaugimą, duobeles ant nago, onichomadezę (nagų sluoksniavimąsi), nago spalvos pakitimą, nago distrofiją, griovelius ant nago ir onichogripozę (paukštiškus nagus)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Labai dažnos NR, pasireiškusios bent 10 % GIOTRIF gydomų pacientų LUX-Lung 3 ir LUX-Lung 7 tyrimų metu, yra apibendrintos 3 ir 4 lentelėse pagal Nacionalinio vėžio instituto (JAV) Bendrųjų toksiškumo kriterijų (NVI BTK) laipsnį.

3 lentelė. Labai dažnos NR tyrimo LUX-Lung 3 metu

	GIOTRIF (40 mg per parą) N = 229			Pemetreksedo ir cisplatinos derinys N = 111		
NVI BTK laipsnis	Bet koks	3	4	Bet koks	3	4
MedDRA pirmenybini terminas	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Paronichija ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Apetito sumažėjimas	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>						
Epistaksė	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitas ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitas	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Išbėrimas ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Spuogiškas dermatitas ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Odos sausmė ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Niežėjimas ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Tyrimai</i>						
Kūno svorio sumažėjimas	10,5	0	0	9	0	0

¹ Apima paronichiją, nagų infekciją, nagų guolio infekciją

² Apima stomatitą, aftinį stomatitą, gleivinės uždegimą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės eroziją, gleivinės išopėjimą

³ Apima išbėrimo pirmenybinių terminų grupę

⁴ Apima spuogus, pustulinius spuogus, spuogišką dermatitą

⁵ Apima odos sausmę, odos sutrūkinėjimą

⁶ Apima niežėjimą, generalizuotą niežėjimą

4 lentelė. Labai dažnos NR tyrimo LUX-Lung 7 metu

	GIOTRIF (40 mg per parą) N = 160			Gefitinibas N = 159		
	Bet koks	3	4	Bet koks	3	4
NVI BTK laipsnis						
MedDRA pirmenybinis terminas	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Paronichija ¹	57,5	1,9	0	17	0,6	0
Cistitas ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Apetito sumažėjimas	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokalemija ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>						
Rinorėja ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaksė	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitas ⁵	64,4	4,4	0	27	0	0
Pykinimas	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vėmimas	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsija	10	0	0	8,2	0	0
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>						
Alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas kraujyje	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Išbėrimas ⁶	80	7,5	0	67,9	3,1	0
Odos sausmė	32,5	0	0	39,6	0	0
Niežėjimas ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Spuogiškas dermatitas ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Karščiavimas	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Tyrimai</i>						
Kūno svorio sumažėjimas	10	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Apima paronichiją, nagų infekciją, nagų guolio infekciją

² Apima cistitą, šlapimo takų infekciją

³ Apima hipokalemiją, kalio kiekio sumažėjimą kraujyje

⁴ Apima rinorėją, nosies uždegimą

⁵ Apima stomatitą, aftinį stomatitą, gleivinės uždegimą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės eroziją

⁶ Apima išbėrimo pirmenybinių terminų grupę

⁷ Apima niežėjimą, generalizuotą niežėjimą

⁸ Apima spuogišką dermatitą, spuogus

Kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos

Pacientams, vartojantiems 40 mg GIOTRIF dozę, buvo kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypio nuo normos (įskaitant ALT bei AST aktyvumo padidėjimą) atvejų. Šis padidėjimas buvo daugiausia laikinas, dėl jo gydymo nutraukti nereikėjo. < 8 % šiuo vaistiniu preparatu gydomų pacientų pasireiškė 2-ojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas (> 2,5-5 kartus viršijantis viršutinę normos reikšmę [VNR]). < 4 % GIOTRIF gydomų pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas (> 5-20 kartų viršijantis VNR) (žr. 4.4 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Labai dažnos NR, pasireiškusios bent 10 % GIOTRIF gydomų pacientų LUX-Lung 8 tyrimo metu, yra apibendrintos 5 lentelėje pagal Nacionalinio vėžio instituto (JAV) Bendrųjų toksiškumo kriterijų (NVI BTK) laipsnį.

5 lentelė. Labai dažnos NR tyrimo LUX-Lung 8 metu*

	GIOTRIF (40 mg per parą) N = 392			Erlotinibas N = 395		
NVI BTK laipsnis	Bet koks	3	4	Bet koks	3	4
MedDRA pirmenybinis terminas	%	%	%	%	%	%
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Paronichija ¹	11	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Apetito sumažėjimas	24,7	3,1	0	26,1	2	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas	74,7	9,9	0,8	41,3	3	0,3
Stomatitas ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Pykinimas	20,7	1,5	0	16,2	1	0,3
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Išbėrimas ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
I aknę panašus dermatitas ⁴	14	1,3	0	18	2,5	0

* Nurodytas pacientų, patyrusių NR dėl visų priežasčių, dažnis

¹ Apima paronichiją, nagų infekciją, nagų guolio infekciją

² Apima stomatitą, aftinį stomatitą, gleivinės uždegimą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės eroziją, gleivinės išopėjimą

³ Apima išbėrimo pirmenybinių terminų grupę

⁴ Apima spuogus, pustulinius spuogus, į aknę panašų dermatitą

Kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos

Pacientams, vartojantiems 40 mg GIOTRIF dozę, buvo kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypio nuo normos (įskaitant ALT bei AST aktyvumo padidėjimą) atvejų. Šis padidėjimas buvo daugiausia laikinas, dėl jo gydymo nutraukti nereikėjo. 1 % GIOTRIF gydomų pacientų pasireiškė 2-ojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas ir 0,8 % pacientų – 3-iojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Didžiausia afatinibo dozė, kurios poveikis tirtas ribotam pacientų kiekiui I fazės klinikinių tyrimų metu, buvo 160 mg kartą per parą 3 paras arba 100 mg kartą per parą 2 savaites. Tokio dozavimo metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos visų pirma buvo odos reiškiniai (išbėrimas arba spuogai) ir virškinimo trakto reiškiniai (ypač viduriavimas). 2 sveikiems paaugliams, išgėrusiems po 360 mg afatinibo (kaip dalį vaistinių preparato mišinio), perdozavimas buvo susijęs su nepageidaujamais reiškiniais: pykinimu, vėmimu, astenija, svaiguliu, galvos skausmu, pilvo skausmu ir amilazės kiekio padidėjimu (< 1,5 karto viršijančiu VNR). Abu asmenys pasveiko, nepageidaujami reiškiniai išnyko.

Gydymas

Specifinio priešnuodžio šio vaistinio preparato perdozavus nėra. Įtarus, kad perdozuota, GIOTRIF vartojimą reikia sustabdyti ir pradėti taikyti palaikomąjį gydymą.

Jeigu būtina, neabsorbuotą afatinibą galima pašalinti vėmimu arba skrandžio plovimu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EB03.

Veikimo mechanizmas

Afatinibas yra vaistinis preparatas, stipriai, selektyviai ir negrįžtamai blokuojantis ErbB šeimą. Jis kovalentiniu ryšiu prisijungia ir visam laikui blokuoja signalus iš visų homodimerų ir heterodimerų, suformuotų ErbB šeimos narių: EAFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ir ErbB4.

Farmakodinaminis poveikis

Nuo normos nukrypęs ErbB signalizavimas, sukeltas receptoriaus mutacijų ir (arba) amplifikacijos, ir (arba) receptoriaus ligando perteklinės ekspresijos, prisideda prie piktybinio fenotipo. EAFR esanti mutacija charakterizuoja skirtingą molekulinį plaučių vėžio potipį.

Ikiklinikinių ligos modelių su ErbB kelio dereguliacija atveju vien afatinibas veiksmingai blokuoja ErbB receptoriaus signalizavimą, o tai lemia naviko augimo slopinimą ar naviko regresiją. NSLPV navikai su dažnai pasitaikančiomis aktyvinančiomis EAFR mutacijomis (Del 19, L858R) ir keliomis rečiau pasitaikančiomis EAFR mutacijomis eksone 18 (G719X) ir eksone 21 (L861Q) yra ypač jautrūs gydymui afatinibu tiek ikiklinikinių, tiek klinikinių tyrimų metu. Ribotas ikiklininis ir (arba) klininis aktyvumas buvo nustatytas prieš NSLPV navikus su įterptomis mutacijomis į eksoną 20.

Antrinės T790M mutacijos atsiradimas yra pagrindinis įgyto atsparumo afatinibui mechanizmas, o T790M turinčio alelio geno dozė koreliuoja su atsparumo laipsniu *in vitro*. Kai vartojant afatinibą liga progresuoja, T790M mutacija randama apytiksliai 50 % pacientų navikų, tokiu atveju T790M veikiantys EAFR TKI gali būti laikomi kito pagal eiliškumą pasirinkimo gydymo variantu. Ikiklinikiniais tyrimais parodyti kiti galimi atsparumo afatinibui mechanizmai ir kliniškai buvo pastebėta MET geno amplifikacija.

Klininis veiksmingumas ir saugumas

GIOTRIF pacientams, sergantiems nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) su EAFR mutacijomis

LUX-Lung 3

Pirmaeilio gydymo metu GIOTRIF veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV (III B arba IV stadijos), turinčiu EAFR mutacijų (teigiamas mutacijų atžvilgiu), buvo nustatomas pasauliniu, atsitiktinių imčių, daugiacentriu, atviru būdu atliekamu tyrimu. Pacientai polimerazės grandininė reakcija (PGR) paremtu metodu (*TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd.*) buvo patikrinti dėl 29 skirtingų EAFR mutacijų buvimo. Pacientai atsitiktinių imčių būdu (2:1) buvo suskirstyti į grupes, iš kurių viena buvo gydoma kartą per parą vartojama 40 mg GIOTRIF doze, kita – pemetreksedo ir cisplatinos deriniu iki 6 ciklų. Tarp atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų 65 % buvo moterys, pacientų amžiaus mediana – 61 metai, pradinė funkcinė būklė pagal ECOG – 0 (39 %) arba 1 (61 %); 26 % pacientų buvo europidai, 72 % – azijiečiai. 89 % pacientų turėjo dažnai pasitaikančių EAFR mutacijų (Del 19 arba L858R).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), nustatytas nepriklausoma peržiūra; antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD). 2013 m. lapkričio 14 dieną atliekant analizę, 176 pacientai (76,5 %) afatinibo grupėje ir 70 pacientų (60,9 %) chemoterapijos grupėje buvo patyrę reiškinį, turintį įtakos IBLP analizei, t. y. ligos progresavimą, nustatytą atlikus centrinę nepriklausomą peržiūrą, arba mirtį. Veiksmingumo rezultatai yra pateikiami 1 paveikslėlyje, 6 ir 7 lentelėse.

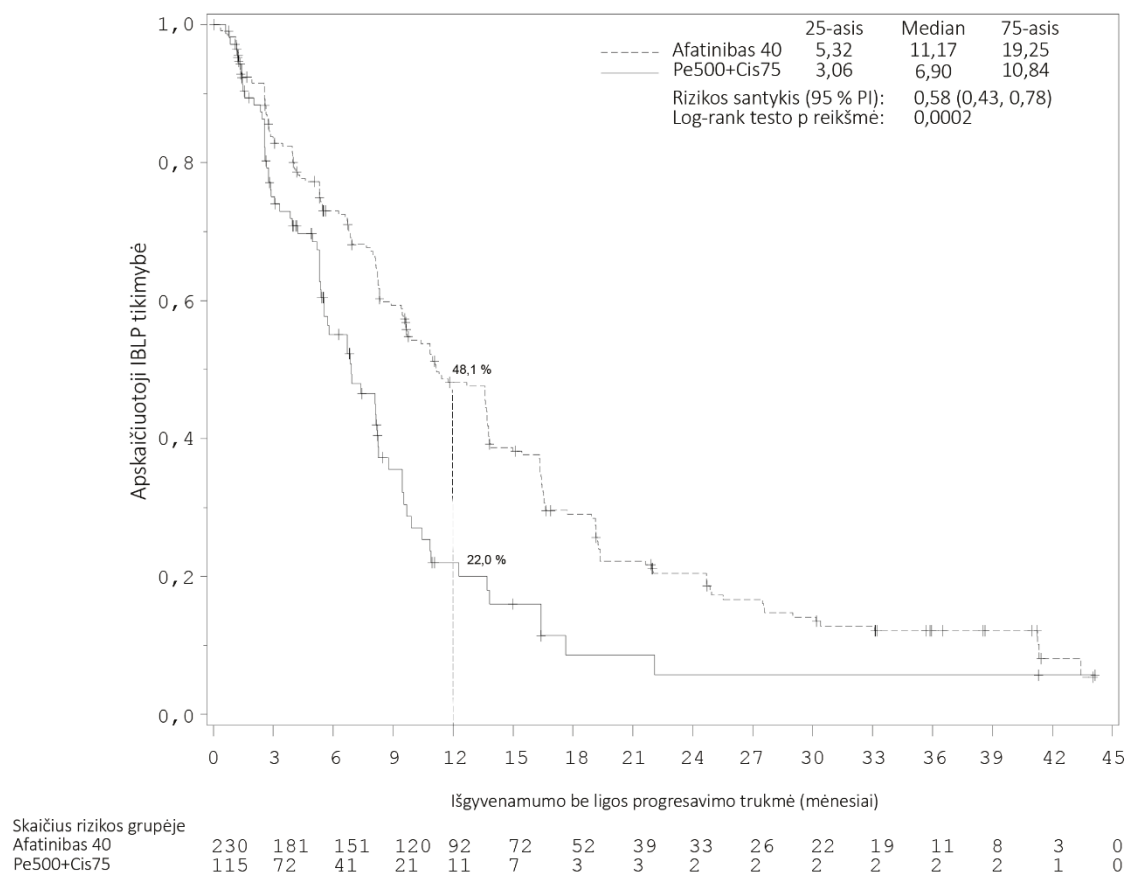
LUX-Lung 6

GIOTRIF veiksmingumas ir saugumas azijiečiams pacientams, sergantiems IIIB arba IV stadijos lokaliai progresavusia arba metastazavusia plaučių adenokarcinoma, turinčia EAFR mutacijų, buvo vertinamas atsitiktinių imčių, daugiacentriu, atviru būdu atliekamu tyrimu. Panašiai kaip ir atliekant LUX-Lung 3 tyrimą, pacientai, sergantys anksčiau negydytu NSLPV, buvo patikrinti dėl EAFR mutacijų naudojant *TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd)*. 65 % atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo moterys, pacientų amžiaus mediana buvo 58 metai, visi pacientai priklausė azijiečių etninei grupei. Pacientai, turintys dažnai pasitaikančią EAFR mutacijų, sudarė 89 % tyrimo populiacijos.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo IBLP, įvertintas atlikus centrinę nepriklausomą peržiūrą; antrinės vertinamosios baigtys buvo BI ir OAD.

Abiem tyrimais EAFR mutaciją turintiems pacientams, gydytiems GIOTRIF, buvo nustatytas reikšmingas IBLP pagerėjimas, palyginti su gydytais chemoterapija. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 1 paveikslėlyje (LUX-Lung 3) bei 6 ir 7 lentelėse (LUX-Lung 3 ir 6). 7 lentelėje nurodomos dvi dažnai pasitaikančias EAFR mutacijas – Del 19 ir L858R – turinčių pacientų pogrupių gydymo baigtys.

1 pav. Tyrimo LUX-Lung 3 metu gydytų grupių IBLP, nustatyto pagal nepriklausomą peržiūrą, Kaplan-Meier kreivė (visa populiacija)



6 lentelė. GIOTRIF veiksmingumo rezultatai, palyginti su pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (LUX-Lung 3) bei gemcitabino ir cisplatinos deriniu (LUX-Lung 6) (nepriklausoma peržiūra)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetreksedas / cisplatina (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabinas / cisplatina (N = 122)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo Mėnesiai (mediana)	11,2	6,9	11	5,6
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,2-0,39)	
p reikšmė ¹	0,0002		< 0,0001	
1 metų IBLP tikimybė	48,1 %	22 %	46,7 %	2,1 %
Objektyvaus atsako dažnis (VA+DA) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23 %
Šansų santykis (ŠS) (95 % PI)	4,8 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p reikšmė ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI) Mėnesiai (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p reikšmė ¹	0,385		0,6137	

¹ IBLP/BI p reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu; objektyvaus atsako dažnio p reikšmė, remiantis logistine regresija

² VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas

7 lentelė. GIOTRIF veiksmingumo rezultatai pagal iš anksto išskirtų EAFR mutacijas Del 19 ir L858R turinčių pogrupių IBLP ir BI, palyginti su pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (LUX-Lung 3) bei gemcitabino ir cisplatinos deriniu (LUX-Lung 6) (nepriklausoma peržiūra)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Del 19	GIOTRIF (N = 112)	Pemetreksedas / cisplatina (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabinas / cisplatina (N = 62)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo Mėnesiai (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	0,26 (0,17-0,42)		0,2 (0,13-0,33)	
p reikšmė ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI) Mėnesiai (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p reikšmė ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetreksedas / cisplatina (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabinas / cisplatina (N = 46)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo Mėnesiai (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p reikšmė ¹	0,2191		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI) Mėnesiai (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Rizikos santykis (RS) (95 % PI)	1,3 (0,8-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p reikšmė ¹	0,2919		0,3432	

¹ IBLP/BI p reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

Iš anksto išskirto pogrupio pacientų, turinčių dažnai pasitaikančių mutacijų (Del 19 ir L858R) derinį, gydytų GIOTRIF arba chemoterapija, IBLP trukmės mediana buvo atitinkamai 13,6 mėn., palyginti su 6,9 mėn. (RS 0,48; 95 % PI 0,35-0,66; $p < 0,0001$, N = 307) LUX-Lung 3 tyrime ir atitinkamai 11,0 mėn., palyginti su 5,6 mėn. (RS 0,24; 95 % PI 0,17-0,35; $p < 0,0001$; N = 324) LUX-Lung 6 tyrime.

Kartu su nauda IBLP trukmei palengvėjo nuo ligos priklausomi simptomai ir pailgėjo laikas iki jų pasunkėjimo (žr. 8 lentelę). Vidutiniai bendros gyvenimo kokybės, bendros sveikatos būklės ir fizinės, funkcinės, pažintinės, socialinės bei emocinės veiklos rodikliai laiko atžvilgiu, gydant GIOTRIF, buvo reikšmingai geresni.

8 lentelė. Simptomų baigtys, gydant GIOTRIF, palyginti su chemoterapija LUX-Lung 3 ir LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 ir QLQ-LC13) tyrimuose

	LUX-Lung 3		
	Kosulys	Dusulys	Skausmas
Pacientų, kuriems palengvėjo, % ^a	67 %, palyginti su 60 %; p = 0,2133	65 %, palyginti su 50 %; p = 0,0078	60 %, palyginti su 48 %; p = 0,0427
Laiko iki pasunkėjimo medianos pailgėjimas (mėnesiai) ^{a,b}	27,0, palyginti su 8 RS 0,6; p = 0,0062	10,4, palyginti su 2,9 RS 0,68; p = 0,0129	4,2, palyginti su 3,1 RS 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Kosulys	Dusulys	Skausmas
Pacientų, kuriems palengvėjo, % ^a	76 %, palyginti su 55 %; p = 0,0003	71 %, palyginti su 48 %; p < 0,0001	65 %, palyginti su 47 %; p = 0,0017
Laiko iki pasunkėjimo medianos pailgėjimas (mėnesiai) ^{a,b}	31,1, palyginti su 10,3 RS 0,46; p = 0,0001	7,7, palyginti su 1,7 RS 0,53; p < 0,0001	6,9, palyginti su 3,4 RS 0,70; p = 0,022

^a GIOTRIF, palyginti su chemoterapija, reikšmės, p reikšmė nustatyta remiantis logistine regresija

^b Laiko iki pasunkėjimo p reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 tyrimas buvo II fazės, vienos grupės, jame dalyvavo 129 EAFR TKI negydyti pacientai, sergantys IIIB arba IV stadijos plaučių adenokarcinoma, turinčia EAFR mutacijų. Pacientai buvo suskirstyti į grupes, iš kurių vienai buvo taikomas pirmaeilis (N = 61), kitai – antraeilis, t. y. po pirma taikyto vieno neveiksmingo chemoterapijos kurso (N = 68), gydymas. Nepriklausomos peržiūros duomenimis, 61 paciento, kuriam buvo taikytas pirmaeilis gydymas, patvirtintas OAD buvo 65,6 %, LSD – 86,9 %. Nepriklausomos peržiūros duomenimis, IBLP trukmės mediana buvo 12 mėnesių. Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, veiksmingumas taip pat buvo didelis (N = 68, OAD 57,4 %, IBLP trukmės mediana 8 mėn. pagal nepriklausomos peržiūros duomenis). Pirmaeilio ir antraeilio gydymo metu atnaujinto BI mediana buvo atitinkamai 31,7 mėn. ir 23,6 mėn.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 yra atsitiktinių imčių, pasaulinis, atviru būdu atliekamas IIb fazės tyrimas, skirtas ištirti GIOTRIF, kaip pirmaeilio gydymo, veiksmingumą ir saugumą pacientams, kurie serga vietiškai progresavusia ar metastazavusia plaučių adenokarcinoma (IIIB ar IV stadijos), turinčia EAFR mutacijų. Pacientai buvo atrinkti pagal aktyvinančią EAFR mutacijų (Del 19 ir (arba) L858R) buvimą naudojant *TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd*. Pacientai (N = 319) atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti (1:1) vartoti arba GIOTRIF® 40 mg per burną vieną kartą per parą (N = 160), arba gefitinibą 250 mg per burną vieną kartą per parą (N = 159). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal EAFR mutacijų būklę (Del 19, L858R) ir metastazių galvos smegenyse buvimą (taip, ne).

Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų 62 % buvo moterys, amžiaus mediana buvo 63 metai; 16 % pacientų turėjo metastazes galvos smegenyse, pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (31 %) arba 1 (69 %), 57 % buvo azijiečiai ir 43 % neazijiečiai. Pacientų naviko mėginiuose EAFR mutacijos buvo suskirstytos į mutacijas, sukėlusias 19 eksono ištrynimą (58 %), ar mutacijas, sukėlusias pakeitimus 21 L858R eksone (42 %).

Bendros pirminės vertinamosios baigtys buvo IBLP pagal nepriklausomos peržiūros duomenis ir BI. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OAD ir ligos suvaldymo dažnis (LSD). GIOTRIF, lyginant su gefitinibu, reikšmingai pagerino IBLP ir OAD pacientams, turintiems EAFR mutacijų. Veiksmingumo rezultatai pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. GIOTRIF veiksmingumo rezultatai, palyginti su gefitinibu (LUX-Lung 7), remiantis pirmine 2015 m. rugpjūčio mėn. analize

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinibas (N = 159)	Rizikos santykis / šansų santykis (PI 95 %) p reikšmė²
IBLP mediana (mėnesiai), visa tyrimo populiacija	11	10,9	RS 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18 mėnesių IBLP tikimybė	27 %	15 %	
24 mėnesių IBLP tikimybė	18 %	8 %	
BI mediana (mėnesiai)¹, visa tyrimo populiacija	27,9	24,5	RS 0,86 (0,66, 1,12) 0,258
Gyvi po 18 mėnesių	71 %	67 %	
Gyvi po 24 mėnesių	61 %	51 %	
Objektyvaus atsako dažnis (VA+DA)³	70 %	56 %	ŠS 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹ BI rezultatai, paremti pirmine 2016 m. balandžio mėn. BI analize pagal atvejų dažnį 109 (68,1 %) ir 117 (73,6 %) atitinkamai GIOTRIF ir gefitinibo grupėse

² IBLP/BI p reikšmė, paremta stratifikuotu *log-rank* testu; objektyvaus atsako dažnio p reikšmė, paremta stratifikuota logistinė regresija

³ VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas

IBLP rizikos santykis pacientams, kuriems buvo DEL 19 mutacijų ir L858R mutacijų, buvo 0,76 (PI 95 % [0,55, 1,06]; p = 0,1071) ir 0,71 (PI 95 % [0,47, 1,06]; p = 0,0856) atitinkamai afatinibą lyginant su gefitinibu.

GIOTRIF veiksmingumo EAFR TKI negydytiems pacientams, turintiems navikų, kuriuose yra nedažnų EAFR mutacijų, analizė (LUX-Lung 2, 3 ir 6)

Atliekant tris GIOTRIF klinikinius tyrimus su perspektyviu navikų genotipavimu (III fazės tyrimus LUX-Lung 3 ir 6 bei vienos grupės II fazės tyrimą LUX-Lung 2), buvo atlikta 75 TKI negydytų pacientų, sergančių pažengusios (IIIb-IV) stadijos plaučių adenokarcinomomis, kuriose nustatyta nedažnų EAFR mutacijų, apibrėžiamų kaip visos kitos mutacijos, išskyrus Del 19 ir L858R mutacijas, duomenų analizė. Pacientai buvo gydomi skiriant po 40 mg (visų trijų tyrimų metu) arba po 50 mg (LUX-Lung 2) per burną vartojamo GIOTRIF kartą per parą.

Pacientų, kurių navikuose buvo G719X (N = 18), L861Q (N = 16) arba S768I pakaitos mutacija (N = 8), patvirtintasis OAD atitinkamai buvo 72,2 %; 56,3 % ir 75 %, o atsako trukmės mediana atitinkamai siekė 13,2 mėnesio, 12,9 mėnesio ir 26,3 mėnesio.

Pacientų, kurių navikuose buvo 20 egzono tarpų (N = 23), patvirtintasis OAD buvo 8,7 %, o atsako trukmės mediana siekė 7,1 mėnesio. Pacientų, kurių navikuose buvo *de novo* T790M mutacijų (N = 14), patvirtintasis OAD buvo 14,3 %, o atsako trukmės mediana siekė 8,3 mėnesio.

GIOTRIF gydytiems pacientams, sergantiems plokščialąsteline NSLPV

GIOTRIF veiksmingumas ir saugumas antraeiliam gydymui pacientams, sergantiems progresavusiu plokščialąsteline NSLPV, buvo tirtas atsitiktinių imčių, atviru būdu atliekamo pasaulinio III fazės tyrimo LUX-Lung 8 metu. Pacientams, kurie pirmaeilio gydymo metu vartojo mažiausiai 4 gydymo platinos vaistinius preparatus ciklus, po to buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 paskirta vartoti GIOTRIF 40 mg per parą arba erlotinibo 150 mg per parą iki ligos progresavimo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal rasę (rytų azijiečiai lyginant su ne rytų azijiečiais). Pirminė vertinamoji baigtis buvo IBLP; pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo BI. Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo OAD, LSD, naviko dydžio pokyčiai ir su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė.

Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų 795 pacientų dauguma buvo vyrai (84 %), baltodžiai (73 %), tuo metu rūkantys ar anksčiau rūkę (95 %) ir jų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 1 (67 %) ir 0 (33 %).

Antraeilis gydymas GIOTRIF reikšmingai pagerino IBLP ir BI pacientams, sergantiems plokščialąstelinio NSLPV, lyginant su erlotinibu. Veiksmingumo rezultatai pirminės BI analizės metu, įskaitant visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus, susumuoti 2 paveikslėlyje ir 10 lentelėje.

10 lentelė. GIOTRIF veiksmingumo, lyginant su erlotinibu, rezultatai LUX-Lung 8 tyrime, remiantis BI pirmine analize, įskaitant visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus

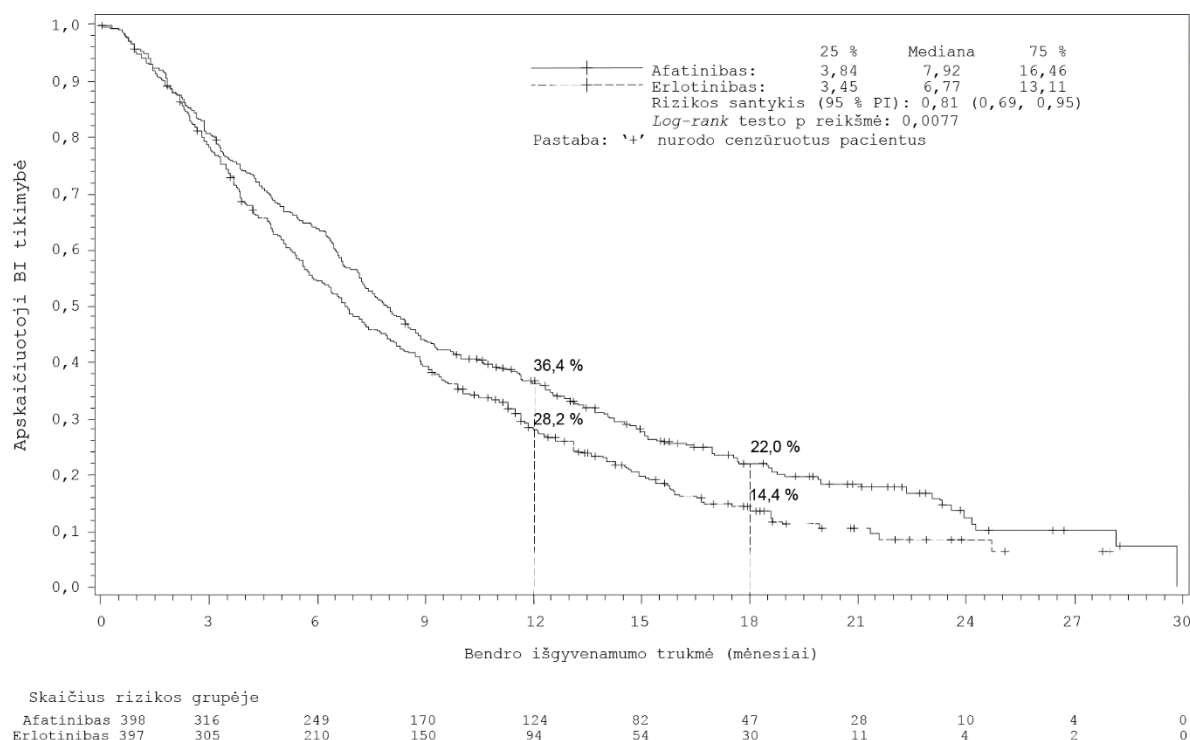
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinibas (N = 397)	Rizikos santykis / šansų santykis (PI 95 %)	p reikšmė²
IBLP				
Mėnesiai (mediana)	2,63	1,94	RS 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
BI				
Mėnesiai (mediana)	7,92	6,77	RS 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Gyvi po 12 mėnesių	36,4 %	28,2 %		
Gyvi po 18 mėnesių	22 %	14,4 %		
Objektyvaus atsako dažnis (VA+DA)¹	5,5 %	2,8 %	ŠS 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Atsako trukmė Mėnesiai (mediana)	7,29	3,71		

¹ VA = visiškas atsakas, DA = dalinis atsakas

² IBLP/BI p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu, objektyvaus atsako dažnio p reikšmė pagrįsta logistine regresija

Bendro < 65 metų amžiaus pacientų išgyvenamumo rizikos santykis buvo 0,68 (95 % PI 0,55, 0,85), o 65 metų ir vyresnių pacientų šis santykis buvo 0,95 (95 % PI 0,76, 1,19).

2 pav. LUX-Lung 8 tyrimo BI Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes



Kartu su nauda IBLP trukmei palengvėjo nuo ligos priklausomi simptomai ir pailgėjo laikas iki jų pasunkėjimo (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. Tyrimo LUX-Lung 8 metu nustatytas GIOTRIF poveikis simptomams (EORTC QLQ-C30 ir QLQ-LC13) lyginant su erlotinibu

	Kosulys	Dusulys	Skausmas
Pagerėjusių pacientų %^{a,c}	43 %, palyginti su 35 % p = 0,0294	51 %, palyginti su 44 % p = 0,0605	40 %, palyginti su 39 % p = 0,7752
Laiko iki pasunkėjimo pailgėjimas (mėnesiai)^{b,c}	4,5, palyginti su 3,7 RS 0,89; p = 0,2562	2,6, palyginti su 1,9 RS 0,79; p = 0,0078	2,5, palyginti su 2,4 RS 0,99; p = 0,869

^a vertės pateiktos GIOTRIF palyginus su erlotinibu, p reikšmė pagrįsta logistine regresija

^b laiko iki pasunkėjimo p reikšmė, pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu

^c p reikšmės nebuvo koreguotos daugialypiems rodikliams

Veiksmingumas gydant navikus, neturinčius EAFR mutacijų, neištirtas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti šio vaistinio preparato tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis NSLPV indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Tačiau poveikis vaikų vystymuisi tirtas kitomis ligomis sergantiems vaikams.

I/II fazių atviru būdu atliekamu dozės didinimo daugiacentriu tyrimu vertintas GIOTRIF saugumas ir veiksmingumas pacientams vaikams nuo 2 iki jaunesniems kaip 18 metų, turintiems atsinaujinusių / gydymui atsparių neuroektoderminių navikų, sergantiems raudonuosiu ir (arba) turintiems kitų solidinių navikų, kuriems nustatyta ErbB kelio dereguliacija, neatsižvelgiant į naviko histologiją. Tyrimo dozės nustatymo etape dalyvavo iš viso 17 pacientų. Tyrimo išplėstiniame etape, kurio metu siekta nustatyti maksimalią toleruojamą dozę (MTD), atrinkti 39 pacientai, kuriems nustatyta ErbB kelio dereguliacijos biologinių žymenų, vartojo 18 mg/m² per parą GIOTRIF dozę. Išplėstiniame etape objektyvaus atsako nenustatyta 38 pacientams, įskaitant 6 gydymui atsparia aukšto laipsnio glioma (ALG) sergančius pacientus, 4 difuzine smegenų tilto glioma (DITG) sergančius pacientus, 8 ependimoma sergančius pacientus ir 20 kitos histologijos piktybinę ligą sergančių pacientų. Vienam pacientui, turinčiam galvos smegenų neuroglios naviką, kuriame nustatyta CLIP2-EAFR genų sąlaja, patvirtintas dalinis atsakas (vartojimo pacientams vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). GIOTRIF nepageidaujamų reakcijų duomenys pacientams vaikams atitiko saugumo duomenis, nustatytus suaugusiesiems.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

GIOTRIF pavartojus per burną, afatinibo C_{max} atsirado maždaug po 2-5 valandų. 20-50 mg GIOTRIF dozių C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ reikšmės didėjo šiek tiek daugiau negu proporcingai dozės dydžiui. Su labai riebiu maistu pavartoto afatinibo sisteminė ekspozicija sumažėjo 50 % (C_{max}) ir 39 % ($AUC_{0-\infty}$), palyginti su pavartotu nevalgius. Remiantis populiacinės farmakokinetikos duomenimis, gautais įvairių naviko rūšių klinikinių tyrimų metu, valgant 3 valandų laikotarpiu iki GIOTRIF vartojimo arba 1 valandos laikotarpiu po jo pavartojimo, $AUC_{\tau,ss}$ vidutiniškai sumažėja maždaug 26 %. Taigi bent 3 valandas prieš GIOTRIF vartojimą ir bent 1 valandą po jo pavartojimo valgyti negalima (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pasiskirstymas

In vitro prie žmogaus kraujo plazmos baltymų prisijungia maždaug 95 % afatinibo. Prie baltymų afatinibas prisijungia nekovalentiniu (įprastinis prisijungimas prie baltymų) ir kovalentiniu ryšiu.

Biotransformacija

Fermentų katalizuojamos metabolizmo reakcijos *in vivo* afatinibui yra nereikšmingos. Svarbiausi

cirkuliuojantys afatinibo metabolitai buvo kovalentiniai aduktai su baltymais.

Eliminacija

Iš žmogaus organizmo afatinibas išsiskiria daugiausia su išmatomis. Pavartojus 15 mg afatinibo geriamojo tirpalo, 85,4 % dozės išsiskyrė su išmatomis, 4,3 % – su šlapimu. Nepakitusio afatinibo junginio pavidalu išsiskyrė 88 % dozės. Afatinibo veiksmingos pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 37 valandos. Todėl, vartojant kartotines afatinibo dozes, pusiausvyrinė afatinibo koncentracija kraujo plazmoje nusistovėjo per 8 paras ir sąlygojo 2,77 karto ($AUC_{0-\infty}$) ir 2,11 karto (C_{max}) didesnę sankaupą. Apskaičiuota, kad ilgiau kaip 6 mėnesius afatinibu gydytų pacientų galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 344 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Per inkstus išskiriama mažiau nei 5 % vienkartinės afatinibo dozės. Buvo palyginta afatinibo ekspozicija tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, su sveikais savanoriais, pavartojus vienkartinę 40 mg GIOTRIF dozę. Tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($n = 8$; aGFG 30-59 ml/min./1,73 m², pagal dietos modifikacijos sergant inkstų ligomis [angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD] formulę), ekspozicija, palyginus su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo 101 % (C_{max}) ir 122 % (AUC_{0-tz}). Tiriamųjų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($n = 8$; aGFG 15-29 ml/min./1,73 m² pagal MDRD formulę), ekspozicija, palyginus su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo 122 % (C_{max}) ir 150 % (AUC_{0-tz}). Remiantis šiuo tyrimu ir populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais iš klinikinių tyrimų su įvairiais navikų tipais, padaryta išvada, kad nebūtina koreguoti pradinės dozės pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG 60-89 ml/min./1,73 m²), vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min./1,73 m²) ar sunkus (aGFG 15-29 ml/min./1,73 m²), inkstų funkcijos sutrikimas, bet būtina stebėti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. toliau esantį poskyrį „Populiacinės farmakokinetikos analizė specialios populiacijos pacientų organizme“, o taip pat 4.2 skyrių). GIOTRIF nebuvo tirtas pacientams, kurių aGFG < 15 ml/min./1,73 m² arba kuriems buvo taikoma dializė.

Sutrikusi kepenų funkcija

Afatinibas iš organizmo išskiriamas daugiausia su tulžimi (išmatomis). Pacientų, kuriems yra lengvas (Child-Pugh A) arba vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme afatinibo ekspozicija po vienos 50 mg GIOTRIF dozės pavartojimo buvo panaši į sveikų savanorių. Tai atitinka populiacinės farmakokinetikos duomenis, gautus įvairių navikų rūšių klinikinių tyrimų metu (žr. žemiau esantį poskyrį „Populiacinės farmakokinetikos analizė specialios populiacijos pacientų organizme“). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės korekcija nebūtina (žr. 4.2 skyrių). Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C), organizme afatinibo farmakokinetika netirta (žr. 4.4 skyrių).

Populiacinės farmakokinetikos analizė specialios populiacijos pacientų organizme

Populiacinės farmakokinetikos analizė buvo atlikta 927 vėžiu (764 NSLPV) sergančių pacientų, kuriems buvo taikyta monoterapija GIOTRIF, organizme. Manoma, kad dėl toliau nurodytų tirtų kovariacijų pradinės dozės korekcija nebūtina.

Amžius

Reikšmingos amžiaus (28-87 metai) įtakos afatinibo farmakokinetikai nenustatyta.

Kūno svoris

42 kg sveriančių pacientų kraujo plazmoje afatinibo ekspozicija ($AUC_{\tau,ss}$) padidėjo 26 % (2,5 procentilio), 95 kg sveriančių pacientų – sumažėjo 22 % (97,5 procentilio), palyginti su pacientais, sveriančiais 62 kg (visos pacientų populiacijos kūno svorio mediana).

Lytis

Moterų kraujo plazmoje afatinibo ekspozicija (pagal kūno svorį koreguota $AUC_{\tau,ss}$) buvo 15 % didesnė negu vyrų.

Rasė

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analize, galima teigti, kad rasė, įskaitant azijiečius, baltuosius ir juodaodžius, afatinibo farmakokinetikai įtakos nedaro. Duomenų apie juodaodžių rasės grupes nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Mažėjant kreatinino klirensui (KK, apskaičiuotas pagal *Cockcroft Gault*), afatinibo ekspozicija saikingai didėja, pvz., pacientų, kurių KK buvo 60 ml/min. arba 30 ml/min., organizme afatinibo ekspozicija ($AUC_{\tau,ss}$) padidėjo atitinkamai 13 % ir 42 %, kurių KK buvo 90 ml/min. ar 120 ml/min. – sumažėjo atitinkamai 6 % ir 20 %, palyginti su pacientų, kurių KK yra 79 ml/min. (visos analizuotos populiacijos pacientų KK mediana).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytas atsižvelgiant į kepenų funkcijos tyrimo duomenų nuokrypį nuo normos, su reikšmingu afatinibo ekspozicijos pokyčiu nekoreliuoja. Apie vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą duomenų yra mažai.

Kitos pacientų charakteristikos arba vidiniai veiksniai

Nustatytos kitos pacientų charakteristikos arba vidiniai veiksniai, darantys reikšmingą įtaką afatinibo ekspozicijai, yra ECOG funkcinės būklės balai, laktatdehidrogenazės kiekis, šarminės fosfatazės kiekis ir bendras baltymų kiekis. Šių kovariacijų atskiro poveikio dydis laikomas kliniškai nereikšmingu. Rūkymas, alkoholio vartojimas (duomenų yra mažai) ar metastazių buvimas kepenyse reikšmingos įtakos afatinibo farmakokinetikai nedaro.

Vaikų populiacija

Skyrus 18 mg/m² afatinibo, nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija (AUC ir C_{max}) pacientams vaikams, kurių amžius nuo 2 iki jaunesniems kaip 18 metų, buvo palyginama su stebėta suaugusiesiems suvartojus 40-50 mg afatinibo (vartojimo vaikams informacija dar pateikiama 4.2 skyriuje).

Kita informacija apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką

Sąveika su vaistinio preparato pernašos sistemomis

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad dėl OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ar OCT3 nešiklių slopinimo vaistinių preparatų sąveika su afatinibu laikytina vargiai tikėtina.

Sąveika su citochromo P 450 (CYP) fermentais

Tyrimais, atliktais su žmonėmis, buvo nustatyta, kad fermentų katalizuojamos metabolizmo reakcijos afatinibo metabolizme dalyvauja menkai. Maždaug 2 % afatinibo dozės metabolizavo FMO3, o nuo CYP 3A4 priklausomas N-demetilimas buvo per silpnas, kad būtų galima nustatyti metabolizuoto afatinibo kiekį. Afatinibas nėra nei CYP fermentų inhibitorius, nei induktorius. Taigi nėra tikėtina, kad šis vaistinis preparatas sąveikautų su kitais vaistiniais preparatais, kurie moduliuoja metabolizmą arba kuriuos metabolizuoja CYP fermentai.

UDP-gliukuronoziltransferazės 1A1 (UGT1A1) slopinimo sukeliamas poveikis afatinibui

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad dėl UGT1A1 slopinimo vaistinių preparatų sąveika su afatinibu laikytina vargiai tikėtina.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pavienių dozių vartojimas pelėms ir žiurkėms per burną rodo, kad afatinibo geba sukelti ūminį toksinį poveikį yra maža. Kartotinių per burną duodamų dozių tyrimų, trukusių ne ilgiau kaip 26 savaites su žiurkėmis ir 52 savaites su mažosiomis kiaulytėmis, metu svarbiausias nustatytas poveikis buvo odai (odos pokyčiai, epitelio atrofija ir folikulitas žiurkėms), virškinimo traktui (viduriavimas, skrandžio erozija, epitelio atrofija žiurkėms ir mažosioms kiaulytėms) ir inkstams (papildinė nekrozė žiurkėms). Priklausomai nuo pokyčių jų atsirado, kai ekspozicija, palyginti su kliniškai reikšminga, buvo

mažesnė, tokia pati arba didesnė. Be to, įvairiuose abiejų rūšių gyvūnų organuose buvo nustatyta nuo farmakodinamikos priklausoma epitelio atrofija.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Remiantis veikimo mechanizmu, galima teigti, kad visiems į EAFR nukreiptiems vaistiniams preparatams, įskaitant GIOTRIF, būdinga geba sukelti vaisiaus pažeidimą. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų metu teratogeninio afatinibo poveikio nenustatyta. Atitinkama bendra sisteminė ekspozicija (AUC) buvo šiek tiek didesnė (žiurkėms 2,2 karto) arba mažesnė (triušiams 0,3 karto), palyginti su ekspozicija pacientams.

Žiurkėms 11 laktacijos parą per burną duotas radioaktyviaisiais izotopais žymėtas afatinibas išsiskyrė į patelių pieną.

Poveikio vaisingumui tyrimų metu žiurkių patinams ir patelėms per burną duodamos ne didesnės už didžiausią toleruojamą dozę dozės reikšmingo poveikio vaisingumui nesukėlė. Bendra sisteminė ekspozicija (AUC₀₋₂₄) žiurkių patinams ir patelėms ekspozicijos, nustatytos pacientams, ribų neperžengė arba buvo mažesnė (atitinkamai 1,3 karto ir 0,51 karto).

Tyrimų metu žiurkėms per burną duodamos ne didesnės už didžiausią toleruojamą dozę dozės reikšmingos įtakos prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nedarė. Didžiausia bendra sisteminė ekspozicija (AUC₀₋₂₄) žiurkių patelėms buvo mažesnė už nustatytą pacientams (0,23 karto).

Fototoksiškumas

In vitro tyrimas 3T3 parodė, kad afatinibui gali būti būdingos fototoksinės savybės.

Kancerogeniškumas

GIOTRIF kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Krospovidonas (A tipo)

Magnio stearatas (E470b)

Tablečių plėvelė

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Polisorbatas 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 ir 50 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Polisorbatas 80 (E433)

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė ir buteliukas

3 metai

Atidarius buteliuką, vaistinį preparatą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinė plokštelė

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuotos dalomosios PVC/PVDC lizdinės plokštelės. Kiekviena lizdinė plokštelė kartu su desikanto paketėliu yra supakuota į lakštinio aliuminio maišiuką. Lizdinėje plokštelėje yra 7×1 plėvele dengtos tabletės. Pakuotės dydžiai: 7×1 , 14×1 arba 28×1 plėvele dengtos tabletės.

Polipropileno (PP) buteliukas su DTPE/PP užsukamuoju uždoriu ir dangtelyje esančiu desikantu. Pakuotės dydis: 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

EU/1/13/879/013

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

EU/1/13/879/014

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

EU/1/13/879/015

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 25 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 20 mg TABLEČIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 × 1 plėvele dengtos tabletės
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

20 mg TABLEČIŲ ALIUMININIS MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

20 mg TABLEČIŲ PERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 20 mg tabletės
afatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 20 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/879/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ 20 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/879/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 30 mg TABLEČIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 × 1 plėvele dengtos tabletės
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

30 mg TABLEČIŲ ALIUMININIS MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

30 mg TABLEČIŲ PERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 30 mg tabletės
afatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 30 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/879/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ 30 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/879/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 40 mg TABLEČIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 × 1 plėvele dengtos tabletės
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

40 mg TABLEČIŲ ALIUMININIS MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

40 mg TABLEČIŲ PERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 40 mg tabletės
afatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 40 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/879/015

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ 40 mg BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius, suvartoti per 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/879/015

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SULANKSTOMA DĖŽUTĖ 50 mg TABLEČIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 × 1 plėvele dengtos tabletės
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

GIOTRIF 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

50 mg TABLEČIŲ ALIUMININIS MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės
afatinibum

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

50 mg TABLEČIŲ PERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GIOTRIF 50 mg tabletės
afatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Iki vartojimo neatidarykite.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės afatinibas (*afatinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif
3. Kaip vartoti Giotrif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Giotrif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas

GIOTRIF yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos afatinibo. Jis blokuoja baltymų grupės, kuri vadinama ErbB šeima (įskaitant EAFR [epidermio augimo faktoriaus receptorių arba ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 bei ErbB4), aktyvumą. Šie baltymai dalyvauja vėžio ląstelių augime ir plitime ir gali būti paveikti genų, kurie juos gamina, pokyčių (mutacijų). Blokuodamas minėtų baltymų aktyvumą, šis vaistas gali slopinti vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas pats vienas vartojamas gydyti suaugusių žmonių specifinės rūšies plaučių vėžiui (nesmulkialąsteliniam (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui):

- turinčiam EAFR geno pokytį (mutaciją). Giotrif Jums gali skirti pirmaeiliam gydymui arba tuo atveju, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas;
- plokščialąsteliniam vėžiui, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif

GIOTRIF vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija afatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu esate moteris, sveriate mažiau negu 50 kg arba turite inkstų sutrikimų. Jeigu kuris nors iš šių kriterijų Jums tinka, Jūsų gydytojas gali Jus atidžiau stebėti, kadangi gali būti stipresni šalutiniai poveikiai;
- jeigu esate sirgę plaučių uždegimu (intersticinė plaučių liga);
- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų. Jūsų gydytojas gali atlikti kai kuriuos kepenų tyrimus. Jeigu sergate sunkia kepenų liga, gydymas šiuo vaistu nerekomenduojamas;
- jeigu anksčiau Jums buvo akių sutrikimų, pvz., sunki akių sausmė, išorinio skaidriojo akies sluoksnio (ragenos) uždegimas ar išorinės akies dalies išopėjimas arba jeigu nešiojate

- kontaktinius lęšius;
- jeigu anksčiau Jums buvo širdies sutrikimų. Jūsų gydytojas Jus gali atidžiau stebėti.

Šio vaisto vartojimo metu nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- jeigu pasireiškė viduriavimas. Gydyti svarbu pradėti pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams;
- jeigu pasireiškė odos išbėrimas. Odos išbėrimą svarbu pradėti gydyti anksti;
- jeigu pasireiškė naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu. Tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinė plaučių liga), kuris gali būti pavojingas gyvybei, simptomai;
- jeigu pasireiškė sunkus skrandžio arba žarnų skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas arba pilvo raumenų įtampa arba pūtimas, nes tai gali būti skrandžio arba žarnų sienelės plyšimo simptomai („virškinimo trakto perforacija“). Taip pat pasakykite Jūsų gydytojui, jeigu anksčiau Jums yra buvę virškinimo trakto opų ar esate sirgę divertikuline liga arba jeigu kartu esate gydomi vaistais nuo uždegimo (NVNU) (vartojamais skausmui ir patinimui mažinti) arba steroidais (vartojamais nuo uždegimo ir alergijų), nes tai gali padidinti šią riziką;
- jeigu pasireiškė ūminis arba sunkėjantis akių paraudimas ir skausmas, padidėjo ašarojimas, matymas tapo neryškus ir (arba) padidėjo jautrumas šviesai. Jums gali reikėti neatidėliotino gydymo.

Žr. ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

GIOTRIF nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto neduokite.

Kiti vaistai ir GIOTRIF

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Žemiau išvardyti vaistai, ypač jeigu jų vartojama prieš GIOTRIF, gali padidinti GIOTRIF kiekį kraujyje, vadinasi, ir šalutinių jo poveikių riziką. Todėl jų vartojimą reikėtų kiek įmanoma atitolinti nuo GIOTRIF vartojimo. Geriausia tarp jų ir GIOTRIF vartojimo daryti 6 valandų (jei vaisto vartojama 2 kartus per parą) arba 12 valandų (jei vaisto vartojama vieną kartą per parą) pertrauką.

- Ritonaviras, ketokonazolas (išskyrus esantį šampūno sudėtyje), itraconazolas, eritromicinas, nelfinaviras, sakvinaviras (vaistai, vartojami įvairių rūšių infekcinėms ligoms gydyti).
- Verapamilis, chinidinas, amjodaronas (vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti).
- Ciklosporinas A, takrolimuzas (vaistai, veikiantys Jūsų imuninę sistemą).

GIOTRIF veiksmingumą gali mažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis (vaistai nuo traukulių);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai depresijai gydyti);
- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti).

Pasitarkite su savo gydytoju, jei nesate tikri, kada vartoti šiuos vaistus.

GIOTRIF gali didinti ne tik šių, bet ir kitų, vaistų koncentraciją kraujyje:

- sulfasalazino (vaistas uždegimui arba infekcinei ligai gydyti);
- rozuvastatino (vaistas, vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).

Prieš vartodami šių vaistų kartu su GIOTRIF, pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto vartojimo metu turite vengti pastoti. Jeigu pastoti galite, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Tai todėl, kad galima negimusio kūdikio pažeidimo rizika.

Jeigu pastojote šio vaisto vartojimo metu, turite nedelsdama informuoti savo gydytoją. Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar gydymą reikia tęsti, ar ne.

Jeigu po paskutinės dozės pavartojimo planuojate pastoti, turite kreiptis į savo gydytoją patarimo, nes šis vaistas gali būti iš Jūsų organizmo dar galutinai nepasišalinęs.

Žindymas

Šio vaisto vartojimo metu kūdikio krūtimi nemaitinkite, kadangi rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums atsiranda nuo gydymo priklausomų simptomų, veikiančių regą (pvz., akių paraudimas ir (arba) dirginimas, akių sausmė, ašarojimas, jautrumas šviesai), arba gebėjimo sutelkti dėmesį ir reaguoti pokyčių, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šalutinis poveikis neišnykęs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

GIOTRIF sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra cukraus, kuris vadinamas laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti GIOTRIF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg kiekvieną parą.

Priklausomai nuo to, kaip Jūs šį vaistą toleruojate, Jūsų gydytojas dozę gali koreguoti, ją didindamas arba mažindamas.

Kada GIOTRIF vartoti

- Šio vaisto svarbu gerti nevalgius.
- Šio vaisto gerkite likus bent 1 valandai iki valgio, arba
- Jeigu jau pavalgėte, tai palaukite bent 3 valandas prieš vartodami šio vaisto.
- Gerkite šio vaisto kartą per parą maždaug tokiu pačiu laiku kiekvieną parą. Tai palengvins prisiminti šio vaisto pavartoti.
- Tablečių nelaužykite, nekratykite ir netraiškykite.
- Nurykite visą tabletę, užgerdami stikline paprasto vandens.

GIOTRIF reikia vartoti per burną. Jeigu Jums tabletę nuryti sunku, ištirpinkite ją stiklinėje paprasto vandens. Kitokiuose skysčiuose tirpinti negalima. Įmeskite tabletę į vandenį nesutraiškytą ir 15 min. laikotarpiu retkarčiais pamaišykite, kol tabletė suirs į labai mažas daleles. Skystį tuoj pat išgerkite. Po to stiklinę vėl pripilkite vandens ir jį išgerkite, kad būtumėte tikri, jog visą vaistą išgėrėte.

Jeigu nuryti negalite ir turite skrandžio vamzdelį, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vaisto duoti pro vamzdelį.

Ką daryti pavartojus per didelę GIOTRIF dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Jums galimi stipresni šalutiniai poveikiai, todėl Jūsų gydytojas gali pertraukti Jūsų gydymą ir skirti palaikomąjį gydymą.

Pamiršus pavartoti GIOTRIF

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau negu 8 valandos, praleistą dozę gerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite.
- Jeigu kitą dozę turite išgerti per 8 valandas, pamirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastiniu laiku. Po to tabletes reguliariai vartokite įprastiniu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (vienu metu dviejų tablečių vietoj vienos) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti GIOTRIF

Nepasitarę su savo gydytoju, šio vaisto vartoti nenustokite. Svarbu kiekvieną dieną šio vaisto vartoti tiek laiko, kiek Jūsų gydytojas Jums skyrė. Jeigu šio vaisto nevartosite taip, kaip Jūsų gydytojo skirta, Jūsų vėžys gali vėl augti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu vargina bet kuris iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojui gali reikėti Jums gydymą pertraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti.

- **Viduriavimas** (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Ilgiau negu 2 paras trunkantis arba sunkesnis viduriavimas gali sąlygoti skysčio netekimą (dažnas, rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), mažą kalio kiekį kraujyje (dažnas) ir inkstų veiklos susilpnėjimą (dažnas). Viduriavimą galima išgydyti. Nuo pirmųjų viduriavimo požymių gerkite daug skysčių. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir kuo greičiau pradėkite gydytis viduriavimą stabdančiais vaistais. Viduriavimą stabdančių vaistų Jūs turite turėti prieš pradėdami vartoti GIOTRIF.
- **Odos išbėrimas** (labai dažnas)
Išbėrimą svarbu gydyti anksti. Pradėjus berti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Jeigu gydymas nuo išbėrimo yra neveiksmingas ir išbėrimas sunkėja (pvz., pasireiškia odos lupimasis arba pūslelinėms), turite nedelsdami apie tai informuoti savo gydytoją, kadangi Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą GIOTRIF. Išbėrimas gali pasireikšti arba pasunkėti saulės veikiamuose odos plotuose. Nuo saulės rekomenduojama saugotis apsauginiais drabužiais ir nuo saulės saugančiu kremu.
- **Plaučių uždegimas** (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), vadinamas intersticine plaučių liga.
Jeigu atsiranda naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.
- **Akių dirginimas arba uždegimas**
Gali pasireikšti akių dirginimas arba uždegimas (konjunktyvitas ar akių sausmė pasireiškia dažnai, keratitas – nedažnai). Jeigu atsiranda staigių arba sunkėjančių akių simptomų, pvz., skausmas, paraudimas ar akių sausmė, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu patiriate kurį nors iš aukščiau išvardytų simptomų, kuo greičiau susisieki su savo gydytoju.

Pastebėti kitokie šalutinio poveikio reiškiniai nurodyti toliau.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Burnos gleivinės erozija ir uždegimas.
- Nagų infekcija.
- Apetito sumažėjimas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Niežėjimas.
- Sausa oda.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaštakų ir pėdų odos skausmas, paraudimas, patinimas arba lupimasis.
- Kraujo tyrimu nustatomų kepenų fermentų (aspartataminotransferazė ir alaninaminotransferazė), kiekio padidėjimas.
- Šlapimo pūslės gleivinės uždegimas, susijęs su deginimo pojūčiu šlapinimosi metu ir dažnu, neatidėliotinu poreikiu šlapintis (cistitas).
- Nenormalus skonio jautumas (disgeuzija).
- Skrandžio skausmas, nevirškinimas, rėmuo.
- Lūpų uždegimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Sekreto tekėjimas iš nosies.
- Raumenų spazmai.
- Karščiavimas.
- Nagų problemos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kasos uždegimas (pankreatitas).
- Skrandžio arba žarnų sienelės plyšimas (virškinimo trakto perforacija).
- Nenormalus blakstienų augimas (įskaitant augimą netaisyklinga kryptimi, dėl kurio gali būti pažeistas akies paviršius).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Sunkus odos pūslinis ar besilupantis bėrimas (galimai rodantis *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GIOTRIF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko, maišiuko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinė plokštelė: laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas: buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Atidarius buteliuką, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GIOTRIF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), krospovidonas A tipo, magnio stearatas (E470b), hipromeliozė (E464), makrogolis 400, titano dioksidas (E171), talkas (E553b) ir polisorbato 80 (E433).

GIOTRIF išvaizda ir kiekis pakuotėje

GIOTRIF 20 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba gelsvos, apvalios. Vienoje jų pusėje yra įspaustas kodas „T20“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF plėvele dengtų tablečių pakuotės dydžiai: 1, 2 arba 4 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 7 × 1 plėvele dengtos tabletės. Kiekviena lizdinė plokštelė yra įdėta į aliumininį maišuką kartu su desikanto paketėliu, kurio negalima praryti.

GIOTRIF plėvele dengtos tabletės taip pat tiekiamos polipropileno (PP) (plastiko) buteliuke su DTPE/PP užsukamuoju uždoriu ir dangtelyje esančiu desikantu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės afatinibas (*afatinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif
3. Kaip vartoti Giotrif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Giotrif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas

GIOTRIF yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos afatinibo. Jis blokuoja baltymų grupės, kuri vadinama ErbB šeima (įskaitant EAFR [epidermio augimo faktoriaus receptorių arba ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 bei ErbB4), aktyvumą. Šie baltymai dalyvauja vėžio ląstelių augime ir plitime ir gali būti paveikti genų, kurie juos gamina, pokyčių (mutacijų). Blokuodamas minėtų baltymų aktyvumą, šis vaistas gali slopinti vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas pats vienas vartojamas gydyti suaugusių žmonių specifinės rūšies plaučių vėžiui (nesmulkialąsteliniam (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui):

- turinčiam EAFR geno pokytį (mutaciją). Giotrif Jums gali skirti pirmaeiliam gydymui arba tuo atveju, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas;
- plokščialąsteliniam vėžiui, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif

GIOTRIF vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija afatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu esate moteris, sveriate mažiau negu 50 kg arba turite inkstų sutrikimų. Jeigu kuris nors iš šių kriterijų Jums tinka, Jūsų gydytojas gali Jus atidžiau stebėti, kadangi gali būti stipresni šalutiniai poveikiai;
- jeigu esate sirgę plaučių uždegimu (intersticinė plaučių liga);
- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų. Jūsų gydytojas gali atlikti kai kuriuos kepenų tyrimus. Jeigu sergate sunkia kepenų liga, gydymas šiuo vaistu nerekomenduojamas;
- jeigu anksčiau Jums buvo akių sutrikimų, pvz., sunki akių sausmė, išorinio skaidriojo akies sluoksnio (ragenos) uždegimas ar išorinės akies dalies išopėjimas arba jeigu nešiojate

- kontaktinius lęšius;
- jeigu anksčiau Jums buvo širdies sutrikimų. Jūsų gydytojas Jus gali atidžiau stebėti.

Šio vaisto vartojimo metu nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- jeigu pasireiškė viduriavimas. Gydyti svarbu pradėti pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams;
- jeigu pasireiškė odos išbėrimas. Odos išbėrimą svarbu pradėti gydyti anksti;
- jeigu pasireiškė naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu. Tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinė plaučių liga), kuris gali būti pavojingas gyvybei, simptomai;
- jeigu pasireiškė sunkus skrandžio arba žarnų skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas arba pilvo raumenų įtampa arba pūtimas, nes tai gali būti skrandžio arba žarnų sienelės plyšimo simptomai („virškinimo trakto perforacija“). Taip pat pasakykite Jūsų gydytojui, jeigu anksčiau Jums yra buvę virškinimo trakto opų ar esate sirgę divertikuline liga arba jeigu kartu esate gydomi vaistais nuo uždegimo (NVNU) (vartojamais skausmui ir patinimui mažinti) arba steroidais (vartojamais nuo uždegimo ir alergijų), nes tai gali padidinti šią riziką;
- jeigu pasireiškė ūminis arba sunkėjantis akių paraudimas ir skausmas, padidėjo ašarojimas, matymas tapo neryškus ir (arba) padidėjo jautrumas šviesai. Jums gali reikėti neatidėliotino gydymo.

Žr. ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

GIOTRIF nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto neduokite.

Kiti vaistai ir GIOTRIF

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Žemiau išvardyti vaistai, ypač jeigu jų vartojama prieš GIOTRIF, gali padidinti GIOTRIF kiekį kraujyje, vadinasi, ir šalutinių jo poveikių riziką. Todėl jų vartojimą reikėtų kiek įmanoma atitolinti nuo GIOTRIF vartojimo. Geriausia tarp jų ir GIOTRIF vartojimo daryti 6 valandų (jei vaisto vartojama 2 kartus per parą) arba 12 valandų (jei vaisto vartojama vieną kartą per parą) pertrauką.

- Ritonaviras, ketokonazolas (išskyrus esantį šampūno sudėtyje), itraconazolas, eritromicinas, nelfinaviras, sakvinaviras (vaistai, vartojami įvairių rūšių infekcinėms ligoms gydyti).
- Verapamilis, chinidinas, amjodaronas (vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti).
- Ciklosporinas A, takrolimuzas (vaistai, veikiantys Jūsų imuninę sistemą).

GIOTRIF veiksmingumą gali mažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis (vaistai nuo traukulių);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai depresijai gydyti);
- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti).

Pasitarkite su savo gydytoju, jei nesate tikri, kada vartoti šiuos vaistus.

GIOTRIF gali didinti ne tik šių, bet ir kitų, vaistų koncentraciją kraujyje:

- sulfasalazino (vaistas uždegimui arba infekcinei ligai gydyti);
- rozuvastatino (vaistas, vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).

Prieš vartodami šių vaistų kartu su GIOTRIF, pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto vartojimo metu turite vengti pastoti. Jeigu pastoti galite, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Tai todėl, kad galima negimusio kūdikio pažeidimo rizika.

Jeigu pastojote šio vaisto vartojimo metu, turite nedelsdama informuoti savo gydytoją. Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar gydymą reikia tęsti, ar ne.

Jeigu po paskutinės dozės pavartojimo planuojate pastoti, turite kreiptis į savo gydytoją patarimo, nes šis vaistas gali būti iš Jūsų organizmo dar galutinai nepasišalinęs.

Žindymas

Šio vaisto vartojimo metu kūdikio krūtimi nemaitinkite, kadangi rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums atsiranda nuo gydymo priklausomų simptomų, veikiančių regą (pvz., akių paraudimas ir (arba) dirginimas, akių sausmė, ašarojimas, jautrumas šviesai), arba gebėjimo sutelkti dėmesį ir reaguoti pokyčių, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šalutinis poveikis neišnykęs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

GIOTRIF sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra cukraus, kuris vadinamas laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti GIOTRIF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg kiekvieną parą.

Priklausomai nuo to, kaip Jūs šį vaistą toleruojate, Jūsų gydytojas dozę gali koreguoti, ją didindamas arba mažindamas.

Kada GIOTRIF vartoti

- Šio vaisto svarbu gerti nevalgius.
- Šio vaisto gerkite likus bent 1 valandai iki valgio, arba
- Jeigu jau pavalgėte, tai palaukite bent 3 valandas prieš vartodami šio vaisto.
- Gerkite šio vaisto kartą per parą maždaug tokiu pačiu laiku kiekvieną parą. Tai palengvins prisiminti šio vaisto pavartoti.
- Tablečių nelaužykite, nekratykite ir netraiškykite.
- Nurykite visą tabletę, užgerdami stikline paprasto vandens.

GIOTRIF reikia vartoti per burną. Jeigu Jums tabletę nuryti sunku, ištirpinkite ją stiklinėje paprasto vandens. Kitokiuose skysčiuose tirpinti negalima. Įmeskite tabletę į vandenį nesutraiškytą ir 15 min. laikotarpiu retkarčiais pamaišykite, kol tabletė suirs į labai mažas daleles. Skystį tuoj pat išgerkite. Po to stiklinę vėl pripilkite vandens ir jį išgerkite, kad būtumėte tikri, jog visą vaistą išgėrėte.

Jeigu nuryti negalite ir turite skrandžio vamzdelį, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vaisto duoti pro vamzdelį.

Ką daryti pavartojus per didelę GIOTRIF dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Jums galimi stipresni šalutiniai poveikiai, todėl Jūsų gydytojas gali pertraukti Jūsų gydymą ir skirti palaikomąjį gydymą.

Pamiršus pavartoti GIOTRIF

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau negu 8 valandos, praleistą dozę gerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite.
- Jeigu kitą dozę turite išgerti per 8 valandas, pamirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastiniu laiku. Po to tabletes reguliariai vartokite įprastiniu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (vienu metu dviejų tablečių vietoj vienos) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti GIOTRIF

Nepasitarę su savo gydytoju, šio vaisto vartoti nenustokite. Svarbu kiekvieną dieną šio vaisto vartoti tiek laiko, kiek Jūsų gydytojas Jums skyrė. Jeigu šio vaisto nevartosite taip, kaip Jūsų gydytojo skirta, Jūsų vėžys gali vėl augti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu vargina bet kuris iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojui gali reikėti Jums gydymą pertraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti.

- **Viduriavimas** (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Ilgiau negu 2 paras trunkantis arba sunkesnis viduriavimas gali sąlygoti skysčio netekimą (dažnas, rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), mažą kalio kiekį kraujyje (dažnas) ir inkstų veiklos susilpnėjimą (dažnas). Viduriavimą galima išgydyti. Nuo pirmųjų viduriavimo požymių gerkite daug skysčių. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir kuo greičiau pradėkite gydytis viduriavimą stabdančiais vaistais. Viduriavimą stabdančių vaistų Jūs turite turėti prieš pradėdami vartoti GIOTRIF.
- **Odos išbėrimas** (labai dažnas)
Išbėrimą svarbu gydyti anksti. Pradėjus berti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Jeigu gydymas nuo išbėrimo yra neveiksmingas ir išbėrimas sunkėja (pvz., pasireiškia odos lupimasis arba pūslėjimas), turite nedelsdami apie tai informuoti savo gydytoją, kadangi Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą GIOTRIF. Išbėrimas gali pasireikšti arba pasunkėti saulės veikiamuose odos plotuose. Nuo saulės rekomenduojama saugotis apsauginiais drabužiais ir nuo saulės saugančiu kremu.
- **Plaučių uždegimas** (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), vadinamas intersticine plaučių liga.
Jeigu atsiranda naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.
- **Akių dirginimas arba uždegimas**
Gali pasireikšti akių dirginimas arba uždegimas (konjunktyvitas ar akių sausmė pasireiškia dažnai, keratitas – nedažnai). Jeigu atsiranda staigių arba sunkėjančių akių simptomų, pvz., skausmas, paraudimas ar akių sausmė, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu patiriate kurį nors iš aukščiau išvardytų simptomų, kuo greičiau susisieki su savo gydytoju.

Pastebėti kitokie šalutinio poveikio reiškiniai nurodyti toliau.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Burnos gleivinės erozija ir uždegimas.
- Nagų infekcija.
- Apetito sumažėjimas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Niežėjimas.
- Sausa oda.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaštakų ir pėdų odos skausmas, paraudimas, patinimas arba lupimasis.
- Kraujo tyrimu nustatomų kepenų fermentų (aspartataminotransferazė ir alaninaminotransferazė), kiekio padidėjimas.
- Šlapimo pūslės gleivinės uždegimas, susijęs su deginimo pojūčiu šlapinimosi metu ir dažnu, neatidėliotinu poreikiu šlapintis (cistitas).
- Nenormalus skonio jautumas (disgeuzija).
- Skrandžio skausmas, nevirškinimas, rėmuo.
- Lūpų uždegimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Sekreto tekėjimas iš nosies.
- Raumenų spazmai.
- Karščiavimas.
- Nagų problemos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kasos uždegimas (pankreatitas).
- Skrandžio arba žarnų sienelės plyšimas (virškinimo trakto perforacija).
- Nenormalus blakstienų augimas (įskaitant augimą netaisyklinga kryptimi, dėl kurio gali būti pažeistas akies paviršius).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Sunkus odos pūslinis ar besilupantis bėrimas (galimai rodantis *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GIOTRIF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko, maišiuko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinė plokštelė: laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas: buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Atidarius buteliuką, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GIOTRIF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), krospovidonas A tipo, magnio stearatas (E470b), hipromeliozė (E464), makrogolis 400, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), polisorbato 80 (E433), indigokarmino (E132) aliuminio dažalas.

GIOTRIF išvaizda ir kiekis pakuotėje

GIOTRIF 30 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai mėlynos, apvalios. Vienoje jų pusėje yra įspaustas kodas „T30“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF plėvele dengtų tablečių pakuotės dydžiai: 1, 2 arba 4 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 7 × 1 plėvele dengtos tabletės. Kiekviena lizdinė plokštelė yra įdėta į aliumininį maišuką kartu su desikanto paketėliu, kurio negalima praryti.

GIOTRIF plėvele dengtos tabletės taip pat tiekiamos polipropileno (PP) (plastiko) buteliuke su DTPE/PP užsukamuoju uždoriu ir dangtelyje esančiu desikantu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės afatinibas (*afatinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra GIOTRIF ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant GIOTRIF
3. Kaip vartoti GIOTRIF
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GIOTRIF
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra GIOTRIF ir kam jis vartojamas

GIOTRIF yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos afatinibo. Jis blokuoja baltymų grupės, kuri vadinama ErbB šeima (įskaitant EAFR [epidermio augimo faktoriaus receptorių arba ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 bei ErbB4), aktyvumą. Šie baltymai dalyvauja vėžio ląstelių augime ir plitime ir gali būti paveikti genų, kurie juos gamina, pokyčių (mutacijų). Blokuodamas minėtų baltymų aktyvumą, šis vaistas gali slopinti vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas pats vienas vartojamas gydyti suaugusių žmonių specifinės rūšies plaučių vėžiui (nesmulkialąsteliniam (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui):

- turinčiam EAFR geno pokytį (mutaciją). GIOTRIF Jums gali skirti pirmaeiliam gydymui arba tuo atveju, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas;
- plokščialąsteliniam vėžiui, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant GIOTRIF

GIOTRIF vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija afatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu esate moteris, sveriate mažiau negu 50 kg arba turite inkstų sutrikimų. Jeigu kuris nors iš šių kriterijų Jums tinka, Jūsų gydytojas gali Jus atidžiau stebėti, kadangi gali būti stipresni šalutiniai poveikiai;
- jeigu esate sirgę plaučių uždegimu (intersticinė plaučių liga);
- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų. Jūsų gydytojas gali atlikti kai kuriuos kepenų tyrimus. Jeigu sergate sunkia kepenų liga, gydymas šiuo vaistu nerekomenduojamas;
- jeigu anksčiau Jums buvo akių sutrikimų, pvz., sunki akių sausmė, išorinio skaidriojo akies sluoksnio (ragenos) uždegimas ar išorinės akies dalies išopėjimas arba jeigu nešiojate

- kontaktinius lęšius;
- jeigu anksčiau Jums buvo širdies sutrikimų. Jūsų gydytojas Jus gali atidžiau stebėti.

Šio vaisto vartojimo metu nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- jeigu pasireiškė viduriavimas. Gydyti svarbu pradėti pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams;
- jeigu pasireiškė odos išbėrimas. Odos išbėrimą svarbu pradėti gydyti anksti;
- jeigu pasireiškė naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu. Tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinė plaučių liga), kuris gali būti pavojingas gyvybei, simptomai;
- jeigu pasireiškė sunkus skrandžio arba žarnų skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas arba pilvo raumenų įtampa arba pūtimas, nes tai gali būti skrandžio arba žarnų sienelės plyšimo simptomai („virškinimo trakto perforacija“). Taip pat pasakykite Jūsų gydytojui, jeigu anksčiau Jums yra buvę virškinimo trakto opų ar esate sirgę divertikuline liga arba jeigu kartu esate gydomi vaistais nuo uždegimo (NVNU) (vartojamais skausmui ir patinimui mažinti) arba steroidais (vartojamais nuo uždegimo ir alergijų), nes tai gali padidinti šią riziką;
- jeigu pasireiškė ūminis arba sunkėjantis akių paraudimas ir skausmas, padidėjo ašarojimas, matymas tapo neryškus ir (arba) padidėjo jautrumas šviesai. Jums gali reikėti neatidėliotino gydymo.

Žr. ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

GIOTRIF nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto neduokite.

Kiti vaistai ir GIOTRIF

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Žemiau išvardyti vaistai, ypač jeigu jų vartojama prieš GIOTRIF, gali padidinti GIOTRIF kiekį kraujyje, vadinasi, ir šalutinių jo poveikių riziką. Todėl jų vartojimą reikėtų kiek įmanoma atitolinti nuo GIOTRIF vartojimo. Geriausia tarp jų ir GIOTRIF vartojimo daryti 6 valandų (jei vaisto vartojama 2 kartus per parą) arba 12 valandų (jei vaisto vartojama vieną kartą per parą) pertrauką.

- Ritonaviras, ketokonazolas (išskyrus esantį šampūno sudėtyje), itraconazolas, eritromicinas, nelfinaviras, sakvinaviras (vaistai, vartojami įvairių rūšių infekcinėms ligoms gydyti).
- Verapamilis, chinidinas, amjodaronas (vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti).
- Ciklosporinas A, takrolimuzas (vaistai, veikiantys Jūsų imuninę sistemą).

GIOTRIF veiksmingumą gali mažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis (vaistai nuo traukulių);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai depresijai gydyti);
- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti).

Pasitarkite su savo gydytoju, jei nesate tikri, kada vartoti šiuos vaistus.

GIOTRIF gali didinti ne tik šių, bet ir kitų, vaistų koncentraciją kraujyje:

- sulfasalazino (vaistas uždegimui arba infekcinei ligai gydyti);
- rozuvastatino (vaistas, vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).

Prieš vartodami šių vaistų kartu su GIOTRIF, pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto vartojimo metu turite vengti pastoti. Jeigu pastoti galite, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Tai todėl, kad galima negimusio kūdikio pažeidimo rizika.

Jeigu pastojote šio vaisto vartojimo metu, turite nedelsdama informuoti savo gydytoją. Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar gydymą reikia tęsti, ar ne.

Jeigu po paskutinės dozės pavartojimo planuojate pastoti, turite kreiptis į savo gydytoją patarimo, nes šis vaistas gali būti iš Jūsų organizmo dar galutinai nepasišalinęs.

Žindymas

Šio vaisto vartojimo metu kūdikio krūtimi nemaitinkite, kadangi rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums atsiranda nuo gydymo priklausomų simptomų, veikiančių regą (pvz., akių paraudimas ir (arba) dirginimas, akių sausmė, ašarojimas, jautrumas šviesai), arba gebėjimo sutelkti dėmesį ir reaguoti pokyčių, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šalutinis poveikis neišnykęs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

GIOTRIF sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra cukraus, kuris vadinamas laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti GIOTRIF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg kiekvieną parą.

Priklausomai nuo to, kaip Jūs šį vaistą toleruojate, Jūsų gydytojas dozę gali koreguoti, ją didindamas arba mažindamas.

Kada GIOTRIF vartoti

- Šio vaisto svarbu gerti nevalgius.
- Šio vaisto gerkite likus bent 1 valandai iki valgio, arba
- Jeigu jau pavalgėte, tai palaukite bent 3 valandas prieš vartodami šio vaisto.
- Gerkite šio vaisto kartą per parą maždaug tokiu pačiu laiku kiekvieną parą. Tai palengvins prisiminti šio vaisto pavartoti.
- Tablečių nelaužykite, nekratykite ir netraiškykite.
- Nurykite visą tabletę, užgerdami stikline paprasto vandens.

GIOTRIF reikia vartoti per burną. Jeigu Jums tabletę nuryti sunku, ištirpinkite ją stiklinėje paprasto vandens. Kitokiuose skysčiuose tirpinti negalima. Įmeskite tabletę į vandenį nesutraiškytą ir 15 min. laikotarpiu retkarčiais pamaišykite, kol tabletė suirs į labai mažas daleles. Skystį tuoj pat išgerkite. Po to stiklinę vėl pripilkite vandens ir jį išgerkite, kad būtumėte tikri, jog visą vaistą išgėrėte.

Jeigu nuryti negalite ir turite skrandžio vamzdelį, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vaisto duoti pro vamzdelį.

Ką daryti pavartojus per didelę GIOTRIF dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Jums galimi stipresni šalutiniai poveikiai, todėl Jūsų gydytojas gali pertraukti Jūsų gydymą ir skirti palaikomąjį gydymą.

Pamiršus pavartoti GIOTRIF

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau negu 8 valandos, praleistą dozę gerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite.
- Jeigu kitą dozę turite išgerti per 8 valandas, pamirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastiniu laiku. Po to tabletes reguliariai vartokite įprastiniu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (vienu metu dviejų tablečių vietoj vienos) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti GIOTRIF

Nepasitarę su savo gydytoju, šio vaisto vartoti nenustokite. Svarbu kiekvieną dieną šio vaisto vartoti tiek laiko, kiek Jūsų gydytojas Jums skyrė. Jeigu šio vaisto nevartosite taip, kaip Jūsų gydytojo skirta, Jūsų vėžys gali vėl augti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu vargina bet kuris iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojui gali reikėti Jums gydymą pertraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti.

- **Viduriavimas** (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Ilgiau negu 2 paras trunkantis arba sunkesnis viduriavimas gali sąlygoti skysčio netekimą (dažnas, rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), mažą kalio kiekį kraujyje (dažnas) ir inkstų veiklos susilpnėjimą (dažnas). Viduriavimą galima išgydyti. Nuo pirmųjų viduriavimo požymių gerkite daug skysčių. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir kuo greičiau pradėkite gydytis viduriavimą stabdančiais vaistais. Viduriavimą stabdančių vaistų Jūs turite turėti prieš pradėdami vartoti GIOTRIF.
- **Odos išbėrimas** (labai dažnas)
Išbėrimą svarbu gydyti anksti. Pradėjus berti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Jeigu gydymas nuo išbėrimo yra neveiksmingas ir išbėrimas sunkėja (pvz., pasireiškia odos lupimasis arba pūslelinėms), turite nedelsdami apie tai informuoti savo gydytoją, kadangi Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą GIOTRIF. Išbėrimas gali pasireikšti arba pasunkėti saulės veikiamuose odos plotuose. Nuo saulės rekomenduojama saugotis apsauginiais drabužiais ir nuo saulės saugančiu kremu.
- **Plaučių uždegimas** (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), vadinamas intersticine plaučių liga.
Jeigu atsiranda naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.
- **Akių dirginimas arba uždegimas**
Gali pasireikšti akių dirginimas arba uždegimas (konjunktyvitas ar akių sausmė pasireiškia dažnai, keratitas – nedažnai). Jeigu atsiranda staigių arba sunkėjančių akių simptomų, pvz., skausmas, paraudimas ar akių sausmė, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu patiriate kurį nors iš aukščiau išvardytų simptomų, kuo greičiau susisieki su savo gydytoju.

Pastebėti kitokie šalutinio poveikio reiškiniai nurodyti toliau.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Burnos gleivinės erozija ir uždegimas.
- Nagų infekcija.
- Apetito sumažėjimas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Niežėjimas.
- Sausa oda.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaštakų ir pėdų odos skausmas, paraudimas, patinimas arba lupimasis.
- Kraujo tyrimu nustatomų kepenų fermentų (aspartataminotransferazė ir alaninaminotransferazė), kiekio padidėjimas.
- Šlapimo pūslės gleivinės uždegimas, susijęs su deginimo pojūčiu šlapinimosi metu ir dažnu, neatidėliotinu poreikiu šlapintis (cistitas).
- Nenormalus skonio jautumas (disgeuzija).
- Skrandžio skausmas, nevirškinimas, rėmuo.
- Lūpų uždegimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Sekreto tekėjimas iš nosies.
- Raumenų spazmai.
- Karščiavimas.
- Nagų problemos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kasos uždegimas (pankreatitas).
- Skrandžio arba žarnų sienelės plyšimas (virškinimo trakto perforacija).
- Nenormalus blakstienų augimas (įskaitant augimą netaisyklinga kryptimi, dėl kurio gali būti pažeistas akies paviršius).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Sunkus odos pūslinis ar besilupantis bėrimas (galimai rodantis *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GIOTRIF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko, maišiuko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinė plokštelė: laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas: buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Atidarius buteliuką, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GIOTRIF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), krospovidonas A tipo, magnio stearatas (E470b), hipromeliozė (E464), makrogolis 400, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), polisorbatas 80 (E433), indigokarmino (E132) aliuminio dažalas.

GIOTRIF išvaizda ir kiekis pakuotėje

GIOTRIF 40 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos, apvalios. Vienoje jų pusėje yra įspaustas kodas „T40“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF plėvele dengtų tablečių pakuotės dydžiai: 1, 2 arba 4 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 7 × 1 plėvele dengtos tabletės. Kiekviena lizdinė plokštelė yra įdėta į aliumininį maišuką kartu su desikanto paketėliu, kurio negalima praryti.

GIOTRIF plėvele dengtos tabletės taip pat tiekiamos polipropileno (PP) (plastiko) buteliuke su DTPE/PP užsukamuoju uždoriu ir dangtelyje esančiu desikantu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.

КГ - клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη

A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės afatinibas (*afatinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif
3. Kaip vartoti Giotrif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Giotrif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Giotrif ir kam jis vartojamas

GIOTRIF yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos afatinibo. Jis blokuoja baltymų grupės, kuri vadinama ErbB šeima (įskaitant EAFR [epidermio augimo faktoriaus receptorių arba ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 bei ErbB4), aktyvumą. Šie baltymai dalyvauja vėžio ląstelių augime ir plitime ir gali būti paveikti genų, kurie juos gamina, pokyčių (mutacijų). Blokuodamas minėtų baltymų aktyvumą, šis vaistas gali slopinti vėžio ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas pats vienas vartojamas gydyti suaugusių žmonių specifinės rūšies plaučių vėžiui (nesmulkialąsteliniam (nesmulkųjų ląstelių) plaučių vėžiui):

- turinčiam EAFR geno pokytį (mutaciją). Giotrif Jums gali skirti pirmaeiliam gydymui arba tuo atveju, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas;
- plokščialąsteliniam vėžiui, jeigu ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nepakankamai veiksmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Giotrif

GIOTRIF vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija afatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu esate moteris, sveriate mažiau negu 50 kg arba turite inkstų sutrikimų. Jeigu kuris nors iš šių kriterijų Jums tinka, Jūsų gydytojas gali Jus atidžiau stebėti, kadangi gali būti stipresni šalutiniai poveikiai;
- jeigu esate sirgę plaučių uždegimu (intersticinė plaučių liga);
- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų. Jūsų gydytojas gali atlikti kai kuriuos kepenų tyrimus. Jeigu sergate sunkia kepenų liga, gydymas šiuo vaistu nerekomenduojamas;
- jeigu anksčiau Jums buvo akių sutrikimų, pvz., sunki akių sausmė, išorinio skaidriojo akies sluoksnio (ragenos) uždegimas ar išorinės akies dalies išopėjimas arba jeigu nešiojate

- kontaktinius lęšius;
- jeigu anksčiau Jums buvo širdies sutrikimų. Jūsų gydytojas Jus gali atidžiau stebėti.

Šio vaisto vartojimo metu nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- jeigu pasireiškė viduriavimas. Gydyti svarbu pradėti pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams;
- jeigu pasireiškė odos išbėrimas. Odos išbėrimą svarbu pradėti gydyti anksti;
- jeigu pasireiškė naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu. Tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinė plaučių liga), kuris gali būti pavojingas gyvybei, simptomai;
- jeigu pasireiškė sunkus skrandžio arba žarnų skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas arba pilvo raumenų įtampa arba pūtimas, nes tai gali būti skrandžio arba žarnų sienelės plyšimo simptomai („virškinimo trakto perforacija“). Taip pat pasakykite Jūsų gydytojui, jeigu anksčiau Jums yra buvę virškinimo trakto opų ar esate sirgę divertikuline liga arba jeigu kartu esate gydomi vaistais nuo uždegimo (NVNU) (vartojamais skausmui ir patinimui mažinti) arba steroidais (vartojamais nuo uždegimo ir alergijų), nes tai gali padidinti šią riziką;
- jeigu pasireiškė ūminis arba sunkėjantis akių paraudimas ir skausmas, padidėjo ašarojimas, matymas tapo neryškus ir (arba) padidėjo jautrumas šviesai. Jums gali reikėti neatidėliotino gydymo.

Žr. ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

GIOTRIF nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto neduokite.

Kiti vaistai ir GIOTRIF

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Žemiau išvardyti vaistai, ypač jeigu jų vartojama prieš GIOTRIF, gali padidinti GIOTRIF kiekį kraujyje, vadinasi, ir šalutinių jo poveikių riziką. Todėl jų vartojimą reikėtų kiek įmanoma atitolinti nuo GIOTRIF vartojimo. Geriausia tarp jų ir GIOTRIF vartojimo daryti 6 valandų (jei vaisto vartojama 2 kartus per parą) arba 12 valandų (jei vaisto vartojama vieną kartą per parą) pertrauką.

- Ritonaviras, ketokonazolas (išskyrus esantį šampūno sudėtyje), itraconazolas, eritromicinas, nelfinaviras, sakvinaviras (vaistai, vartojami įvairių rūšių infekcinėms ligoms gydyti).
- Verapamilis, chinidinas, amjodaronas (vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti).
- Ciklosporinas A, takrolimuzas (vaistai, veikiantys Jūsų imuninę sistemą).

GIOTRIF veiksmingumą gali mažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis (vaistai nuo traukulių);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai depresijai gydyti);
- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti).

Pasitarkite su savo gydytoju, jei nesate tikri, kada vartoti šiuos vaistus.

GIOTRIF gali didinti ne tik šių, bet ir kitų, vaistų koncentraciją kraujyje:

- sulfasalazino (vaistas uždegimui arba infekcinei ligai gydyti);
- rozuvastatino (vaistas, vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).

Prieš vartodami šių vaistų kartu su GIOTRIF, pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto vartojimo metu turite vengti pastoti. Jeigu pastoti galite, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Tai todėl, kad galima negimusio kūdikio pažeidimo rizika.

Jeigu pastojote šio vaisto vartojimo metu, turite nedelsdama informuoti savo gydytoją. Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar gydymą reikia tęsti, ar ne.

Jeigu po paskutinės dozės pavartojimo planuojate pastoti, turite kreiptis į savo gydytoją patarimo, nes šis vaistas gali būti iš Jūsų organizmo dar galutinai nepasišalinęs.

Žindymas

Šio vaisto vartojimo metu kūdikio krūtimi nemaitinkite, kadangi rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums atsiranda nuo gydymo priklausomų simptomų, veikiančių regą (pvz., akių paraudimas ir (arba) dirginimas, akių sausmė, ašarojimas, jautrumas šviesai), arba gebėjimo sutelkti dėmesį ir reaguoti pokyčių, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šalutinis poveikis neišnykęs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

GIOTRIF sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra cukraus, kuris vadinamas laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti GIOTRIF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg kiekvieną parą.

Priklausomai nuo to, kaip Jūs šį vaistą toleruojate, Jūsų gydytojas dozę gali koreguoti, ją didindamas arba mažindamas.

Kada GIOTRIF vartoti

- Šio vaisto svarbu gerti nevalgius.
- Šio vaisto gerkite likus bent 1 valandai iki valgio, arba
- Jeigu jau pavalgėte, tai palaukite bent 3 valandas prieš vartodami šio vaisto.
- Gerkite šio vaisto kartą per parą maždaug tokiu pačiu laiku kiekvieną parą. Tai palengvins prisiminti šio vaisto pavartoti.
- Tablečių nelaužykite, nekratykite ir netraiškykite.
- Nurykite visą tabletę, užgerdami stikline paprasto vandens.

GIOTRIF reikia vartoti per burną. Jeigu Jums tabletę nuryti sunku, ištirpinkite ją stiklinėje paprasto vandens. Kitokiuose skysčiuose tirpinti negalima. Įmeskite tabletę į vandenį nesutraiškytą ir 15 min. laikotarpiu retkarčiais pamaišykite, kol tabletė suirs į labai mažas daleles. Skystį tuoj pat išgerkite. Po to stiklinę vėl pripilkite vandens ir jį išgerkite, kad būtumėte tikri, jog visą vaistą išgėrėte.

Jeigu nuryti negalite ir turite skrandžio vamzdelį, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vaisto duoti pro vamzdelį.

Ką daryti pavartojus per didelę GIOTRIF dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Jums galimi stipresni šalutiniai poveikiai, todėl Jūsų gydytojas gali pertraukti Jūsų gydymą ir skirti palaikomąjį gydymą.

Pamiršus pavartoti GIOTRIF

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau negu 8 valandos, praleistą dozę gerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite.
- Jeigu kitą dozę turite išgerti per 8 valandas, pamirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastiniu laiku. Po to tabletes reguliariai vartokite įprastiniu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (vienu metu dviejų tablečių vietoj vienos) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti GIOTRIF

Nepasitarę su savo gydytoju, šio vaisto vartoti nenustokite. Svarbu kiekvieną dieną šio vaisto vartoti tiek laiko, kiek Jūsų gydytojas Jums skyrė. Jeigu šio vaisto nevartosite taip, kaip Jūsų gydytojo skirta, Jūsų vėžys gali vėl augti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu vargina bet kuris iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojui gali reikėti Jums gydymą pertraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti.

- **Viduriavimas** (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Ilgiau negu 2 paras trunkantis arba sunkesnis viduriavimas gali sąlygoti skysčio netekimą (dažnas, rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), mažą kalio kiekį kraujyje (dažnas) ir inkstų veiklos susilpnėjimą (dažnas). Viduriavimą galima išgydyti. Nuo pirmųjų viduriavimo požymių gerkite daug skysčių. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir kuo greičiau pradėkite gydytis viduriavimą stabdančiais vaistais. Viduriavimą stabdančių vaistų Jūs turite turėti prieš pradėdami vartoti GIOTRIF.
- **Odos išbėrimas** (labai dažnas)
Išbėrimą svarbu gydyti anksti. Pradėjus berti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Jeigu gydymas nuo išbėrimo yra neveiksmingas ir išbėrimas sunkėja (pvz., pasireiškia odos lupimasis arba pūslelinėms), turite nedelsdami apie tai informuoti savo gydytoją, kadangi Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą GIOTRIF. Išbėrimas gali pasireikšti arba pasunkėti saulės veikiamuose odos plotuose. Nuo saulės rekomenduojama saugotis apsauginiais drabužiais ir nuo saulės saugančiu kremu.
- **Plaučių uždegimas** (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), vadinamas intersticine plaučių liga.
Jeigu atsiranda naujas arba staigiai sunkėjantis dusulys, galbūt susijęs su kosuliu ar karščiavimu, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.
- **Akių dirginimas arba uždegimas**
Gali pasireikšti akių dirginimas arba uždegimas (konjunktyvitas ar akių sausmė pasireiškia dažnai, keratitas – nedažnai). Jeigu atsiranda staigių arba sunkėjančių akių simptomų, pvz., skausmas, paraudimas ar akių sausmė, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu patiriate kurį nors iš aukščiau išvardytų simptomų, kuo greičiau susisieki su savo gydytoju.

Pastebėti kitokie šalutinio poveikio reiškiniai nurodyti toliau.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Burnos gleivinės erozija ir uždegimas.
- Nagų infekcija.
- Apetito sumažėjimas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Niežėjimas.
- Sausa oda.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaštakų ir pėdų odos skausmas, paraudimas, patinimas arba lupimasis.
- Kraujo tyrimu nustatomų kepenų fermentų (aspartataminotransferazė ir alaninaminotransferazė), kiekio padidėjimas.
- Šlapimo pūslės gleivinės uždegimas, susijęs su deginimo pojūčiu šlapinimosi metu ir dažnu, neatidėliotinu poreikiu šlapintis (cistitas).
- Nenormalus skonio jautumas (disgeuzija).
- Skrandžio skausmas, nevirškinimas, rėmuo.
- Lūpų uždegimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Sekreto tekėjimas iš nosies.
- Raumenų spazmai.
- Karščiavimas.
- Nagų problemos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kasos uždegimas (pankreatitas).
- Skrandžio arba žarnų sienelės plyšimas (virškinimo trakto perforacija).
- Nenormalus blakstienų augimas (įskaitant augimą netaisyklinga kryptimi, dėl kurio gali būti pažeistas akies paviršius).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Sunkus odos pūslinis ar besilupantis bėrimas (galimai rodantis *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GIOTRIF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, maišiuko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GIOTRIF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg afatinibo (dimaleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), krospovidonas A tipo, magnio stearatas (E470b), hipromeliozė (E464), makrogolis 400, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), polisorbatas 80 (E433), indigokarmino (E132) aliuminio dažalas.

GIOTRIF išvaizda ir kiekis pakuotėje

GIOTRIF 50 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai mėlynos, ovalios. Vienoje jų pusėje yra įspaustas kodas „T50“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* kompanijos simbolis.

GIOTRIF plėvele dengtų tablečių pakuotės dydžiai: 1, 2 arba 4 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 7 × 1 plėvele dengtos tabletės. Kiekviena lizdinė plokštelė yra įdėta į aliumininį maišuką kartu su desikanto paketėliu, kurio negalima praryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.