

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter
GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter
GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter
GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg afatinib (som dimaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Én filmdrasjert tablett inneholder 118 mg laktose (som monohydrat).

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg afatinib (som dimaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Én filmdrasjert tablett inneholder 176 mg laktose (som monohydrat).

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 40 mg afatinib (som dimaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Én filmdrasjert tablett inneholder 235 mg laktose (som monohydrat).

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 50 mg afatinib (som dimaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Én filmdrasjert tablett inneholder 294 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit til gulaktig, rund, bikonveks og konisk, filmdrasjert tablett preget med kode "T20" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter

Mørk blå, rund, bikonveks og konisk, filmdrasjert tablett preget med kode "T30" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter

Lys blå, rund, bikonveks og konisk, filmdrasjert tablett preget med kode "T40" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter

Mørk blå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett preget med kode "T50" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

GIOTRIF som monoterapi er indisert for behandling av

- Epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) TKI-naive voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktivert EGFR-mutasjon(er).
- Lokalavansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GIOTRIF skal være initiert og overvåket av lege som har erfaring med kreftbehandling.

EGFR-mutasjonsstatus bør bestemmes før oppstart av GIOTRIF-behandling (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt dose er 40 mg én gang daglig.

Dette legemidlet bør tas uten mat. Matinntak bør unngås i minst 3 timer før og i minst 1 time etter inntak av dette legemidlet (se pkt. 4.5 og 5.2).

Behandling med GIOTRIF bør fortsette til sykdomsprogresjon eller til det ikke lenger tolereres av pasienten (se tabell 1 nedenfor).

Doseopptrapping

Doseopptrapping til maksimalt 50 mg/dag kan vurderes hos pasienter som tolererer en startdose på 40 mg/dag (dvs. fravær av diaré, hudutslett, stomatitt og andre bivirkninger med CTCAE grad > 1) i den første behandlingssyklusen (21 dager for EGFR-mutasjonspositiv NSCLC og 28 dager for plateepitelkarsinom NSCLC). Dosen skal ikke trappes opp hos noen pasienter med tidligere dosereduksjon. Maksimal daglig dose er 50 mg.

Dosejustering ved bivirkninger

Symptomatiske bivirkninger (f.eks. alvorlig vedvarende diaré eller hudrelaterte bivirkninger) kan med hell håndteres ved avbrudd i behandling og dosereduksjon eller seponering av GIOTRIF som vist i tabell 1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 1: Informasjon om dosejustering ved bivirkninger

CTCAE ^a bivirkninger	Anbefalt dosering	
Grad 1 eller grad 2	Ingen avbrudd ^b	Ingen dosejustering
Grad 2 (langvarige ^c eller utålelige) eller grad \geq 3	Avbrudd til grad 0/1 ^b	Start dosereduksjon med 10 mg av gangen ^d

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b Ved diaré, skal legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) tas umiddelbart og kontinuerlig ved vedvarende diaré inntil løs avføring opphører.

^c > 48 timer med diaré og/eller > 7 dager med utslett

^d Dersom pasienten ikke tolererer 20 mg/dag, bør varig seponering av GIOTRIF vurderes

Dersom pasienten utvikler akutte eller forverrede luftveissymptomer bør interstitiell lungesykdom (ILD) tas i betraktning og behandlingen bør i slike tilfeller avbrytes i påvente av utredning. Ved diagnostisering av ILD bør GIOTRIF seponeres og passende behandling initieres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal den tas på samme dag så fort pasienten husker det. Dersom neste planlagte dose skal tas innen 8 timer, skal imidlertid den glemte dosen utelates.

Bruk av hemmere av P-glykoprotein (P-gp)

Dersom det er behov for å bruke P-gp hemmere, skal disse administreres ved å bruke forskjøvet dosering, dvs. dosen med P-gp hemmer bør tas lengst mulig atskilt i tid fra dosen med GIOTRIF. Dette betyr helst 6 timer (for P-gp hemmere dosert to ganger daglig) eller 12 timer (for P-gp hemmere dosert én gang daglig) atskilt fra GIOTRIF (se pkt. 4.5).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Økt eksponering for afatinib ble funnet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller alvorlig (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon. Monitorer pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) og juster dosen med GIOTRIF hvis den ikke tolereres. GIOTRIF-behandling hos pasienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos pasienter som er i dialyse anbefales ikke.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eksponering av afatinib endres ikke signifikant hos pasienter med lett (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Behandling hos disse pasientene anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GIOTRIF i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen NSCLC. Behandling av barn og ungdom med dette legemidlet er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann. Dersom det ikke er mulig å svelge tablettene hele, kan disse tablettene løses i ca. 100 ml drikkevann uten kullsyre. Det skal ikke brukes andre væsker. Tabletten slippes i vannet uten å knuses. Rør rundt av og til i inntil 15 minutter til den er løst opp i svært små partikler. Oppløsningen skal drikkes umiddelbart. Glasset skal skylles med ca. 100 ml vann som også drikkes. Oppløsningen kan også gis via magesonde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor afatinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av EGFR-mutasjonsstatus

Når EGFR-mutasjonsstatus for en pasient vurderes, er det viktig at en godt validert og robust metode velges for å unngå falske negative eller falske positive funn.

Diaré

Det er rapportert diaré, inkludert alvorlig diaré, under behandling med GIOTRIF (se pkt. 4.8). Diaré kan føre til dehydrering med eller uten nedsatt nyrefunksjon, noe som i enkelte tilfeller har hatt fatal utgang. Diaré oppstår vanligvis i løpet av de 2 første behandlingsukene. Diaré av grad 3 oppstod hyppigst i løpet av de 6 første behandlingsukene.

Proaktiv håndtering av diaré er viktig, spesielt i løpet av de 6 første ukene av behandlingen, og bør startes ved første tegn til diaré og omfatte tilstrekkelig hydrering i kombinasjon med legemidler mot diaré. Legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) bør brukes og dersom det er nødvendig bør dosen økes til høyeste anbefalte godkjente dosering. Legemidler mot diaré bør være lett tilgjengelig for pasienter

slik at behandling kan startes ved første tegn på diaré og fortsettes til det ikke har vært løst avføring iløpet av 12 timer. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon eller seponering av behandling med GIOTRIF kan være nødvendig for pasienter med alvorlig diaré (se pkt. 4.2). Pasienter som blir dehydrert kan ha behov for intravenøs administrering av elektrolytter og væske.

Hudrelaterte bivirkninger

Utslett/akne er rapportert hos pasienter som behandles med dette legemidlet (se pkt. 4.8). Generelt manifesteres utslett som et mildt til moderat erytematøst og kviselignende utslett som kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol. For pasienter som utsettes for sol er det anbefalt å bruke beskyttende klær og solkrem. Tidlig behandling (som f.eks. dempende midler, antibiotika) av dermatologiske reaksjoner kan gjøre det lettere å fortsette behandlingen med GIOTRIF. Pasienter med alvorlige hudreaksjoner kan også behøve midlertidig avbrudd i behandlingen, dosereduksjon (se pkt. 4.2), tilleggsmedisinering og henvisning til spesialist med ekspertise i behandling av disse dermatologiske effektene.

Det er rapportert bulløse, blemmedannende og eksfoliative hudreaksjoner, inkludert sjeldne tilfeller som kan tyde på Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Dersom pasienten utvikler bulløse, blemmedannende og eksfoliative hudreaksjoner med dette legemidlet, skal behandling avbrytes eller seponeres (se pkt. 4.8).

Kvinner, lav kroppsvekt og underliggende nedsatt nyrefunksjon

Det er sett høyere eksponering av afatinib hos kvinner, pasienter med lav kroppsvekt og hos personer med underliggende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Dette kan føre til en høyere risiko for å utvikle bivirkninger, spesielt diaré, utslett/akne og stomatitt. Tettere oppfølging er anbefalt hos pasienter med disse risikofaktorene.

Interstitiell lungesykdom (ILS)

ILS eller ILS-lignende reaksjoner (som f.eks. lungeinfiltrasjon, pneumonitt, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), allergisk alveolitt) er rapportert, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter som har fått GIOTRIF for behandling av NSCLC. ILS-lignende bivirkninger ble rapportert hos 0,7 % av pasientene behandlet med GIOTRIF i alle kliniske studier (inkludert 0,5 % av pasientene med CTCAE grad ≥ 3 ILS-lignende bivirkninger). Pasienter med ILS i anamnesen er ikke undersøkt.

Grundig vurdering av alle pasienter med akutt oppstart og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer (dyspné, hoste, feber) bør utføres for å utelukke ILS. Behandling med dette legemidlet bør avbrytes inntil undersøkelsene av disse symptomene er ferdig. Dersom ILS diagnostiseres bør GIOTRIF seponeres permanent og egnet behandling startes opp etter behov (se pkt. 4.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Leversvikt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert ved behandling med dette legemidlet hos mindre enn 1 % av pasientene. Hos disse pasientene har utløsende faktorer inkludert allerede eksisterende leversykdom og/eller komorbiditeter assosiert med progresjon av underliggende malignitet. Jevnlige tester av leverfunksjonen anbefales hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom. I de pivotale studiene ble grad 3-økninger i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) observert hos 2,4 % (LUX-Lung 3) og 1,6 % (LUX-Lung 8) av pasientene med normale leverprøver ved baseline, og som ble behandlet med 40 mg/dag. I LUX-Lung 3 var grad 3-økninger i ALAT/ASAT ca. 3,5 ganger høyere hos pasienter med unormale leverprøver ved baseline. Det var ingen grad 3-økninger i ALAT/ASAT hos pasienter med unormale leverprøver ved baseline i LUX-Lung 8 (se pkt. 4.8). Avbrudd i dosering kan være nødvendig hos pasienter som opplever forverring av leverfunksjonen (se pkt. 4.2). Behandling skal seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig nedsatt leverfunksjon mens de bruker GIOTRIF.

Keratitt

Symptomer som akutt eller forverret øyebetennelse, lakrimasjon, lysømfintlighet, tåkesyn, øyesmerte og/eller rødt øye skal straks henvises til en spesialist i oftalmologi. Dersom diagnosen ulcerøs keratitt blir bekreftet, bør behandling avbrytes eller seponeres. Dersom

keratitt er diagnostisert skal risikoer og fordeler ved fortsatt behandling vurderes nøye. Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet til pasienter med keratitt, ulcerøs keratitt eller alvorlig tørre øyne i anamnesen. Bruk av kontaktlinser er også en risikofaktor for keratitt og sårdannelse (se pkt. 4.8).

Venstre ventrikkelfunksjon

Venstre ventrikkeldysfunksjon er assosiert med hemming av HER2. Basert på tilgjengelig data fra kliniske forsøk er det ingen ting som tyder på at dette legemidlet gir bivirkninger som påvirker hjertets evne til å kontrahere. Dette legemidlet er imidlertid ikke undersøkt hos pasienter med unormal venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon (LVEF) eller hos pasienter med alvorlig hjerteproblem i anamnesen. Hos pasienter med risikofaktorer for hjerteproblemer og pasienter med tilstander som kan påvirke LVEF bør hjertemonitorering vurderes, inkludert vurdering av LVEF ved baseline og under behandling. Hjertemonitorering, inkludert vurdering av LVEF, bør vurderes hos pasienter som utvikler relevante kardiologiske tegn/symptomer under behandling.

Hos pasienter med en ejeksjonsfraksjon under institusjonens laveste normalnivå bør en undersøkelse av hjertet i tillegg til avbrudd eller seponering av behandling vurderes.

Interaksjoner med P-glykoprotein (P-gp)

Samtidig behandling med sterke induktorer av P-gp kan redusere eksponeringen av afatinib (se pkt. 4.5).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose/galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med legemiddel-transportssystemer

Effekter av hemmere av P-glykoprotein (P-gp)- og brystkreft resistensprotein (BCRP) på afatinib
In vitro studier har vist at afatinib er et substrat for P-gp og BCRP. Når ritonavir, en sterk hemmer av P-gp og BCRP, ble gitt (200 mg to ganger daglig i 3 dager) 1 time før en enkeltdose med 20 mg GIOTRIF, økte eksponeringen av afatinib med 48 % (arealet under kurven, $AUC_{0-\infty}$) og 39 % (maksimal plasmakonsentrasjon, C_{maks}). Til sammenligning, når ritonavir ble gitt samtidig eller 6 timer etter 40 mg GIOTRIF var den relative biotilgjengeligheten av afatinib på henholdsvis 119 % ($AUC_{0-\infty}$) og 104 % (C_{maks}), og 111 % ($AUC_{0-\infty}$) og 105 % (C_{maks}). Det anbefales derfor å administrere sterke P-gp-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til ritonavir, cyklosporin A, ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, verapamil, kinidin, takrolimus, nelfinavir, saquinavir og amiodaron) ved å bruke forskjøvet dosering, helst 6 timer eller 12 timer atskilt fra administrering av GIOTRIF (se pkt. 4.2).

Effekter av P-gp-induktorer på afatinib

Forbehandling med rifampicin (600 mg én gang daglig i 7 dager), en potent hemmer av P-gp, reduserte plasmaeksponering for afatinib med 34 % ($AUC_{0-\infty}$) og 22 % (C_{maks}) etter administrering av en enkeltdose med 40 mg GIOTRIF. Sterke P-gp-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital eller johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan redusere eksponeringen av afatinib (se pkt. 4.4).

Effekter av afatinib på P-gp-substrater

Basert på *in vitro*-data, er afatinib en moderat hemmer av P-gp. Basert på kliniske data er det imidlertid vurdert som lite sannsynlig at GIOTRIF-behandling vil føre til endringer i plasmakonsentrasjonen til andre P-gp-substrater.

Interaksjoner med BCRP

In vitro-studier indikerer at afatinib er et substrat og en hemmer av transportøren BCRP. Afatinib kan øke biotilgjengeligheten av oralt administrerte BCRP-substrater (inkludert, men ikke begrenset til rosuvastatin og sulfasalazin).

Effekt av mat på afatinib

Samtidig administrering av GIOTRIF med et måltid som inneholder en stor mengde fett førte til en signifikant reduksjon i eksponeringen for afatinib på ca. 50 % for C_{maks} og 39 % for $AUC_{0-\infty}$. Dette legemidlet bør administreres utenom måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Som en forsiktighetsregel bør fertile kvinner anbefales å ikke bli gravide mens de behandles med GIOTRIF. Hensiktsmessige prevensjonsmidler bør brukes under behandling og i minst 1 måned etter siste dose.

Graviditet

Med tanke på virkningsmekanismen har alle legemidler som har EGFR som mål, potensialet til å skade fosteret. Dyrestudier med afatinib indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier viste ingen tegn på teratogenitet opp til og inkludert dødelige doser for moren. Uheldige endringer ble observert kun ved toksiske nivåer. Systemisk eksponering som ble oppnådd i dyrene var imidlertid enten i samme området eller under de nivåer som er observert hos pasienter (se pkt. 5.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av afatinib hos gravide kvinner. Risikoen for mennesker er derfor ikke kjent. Dersom det blir brukt under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under eller etter behandling med GIOTRIF, skal hun informeres om de mulige farene for fosteret.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske data fra dyr har vist utskillelse av afatinib i melk (se pkt. 5.3). Basert på dette er det sannsynlig av afatinib skiller ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Mødre bør anbefales å ikke amme mens de behandles med dette legemidlet.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på mennesker er ikke utført med afatinib. Tilgjengelig prekliniske toksikologidata har vist effekter på reproduktive organer ved høyere doser. Derfor kan ikke en effekt på fertilitet hos mennesker utelukkes med dette legemidlet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GIOTRIF har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved behandling er det hos noen pasienter rapportert okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) (konjunktivitt, tørre øyne, keratitt) som kan ha en påvirkning på pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Type bivirkninger var generelt assosiert med afatinibs EGFR-hemmende virkningsmekanisme. Oppsummering av alle bivirkninger er vist i tabell 2. De hyppigste bivirkningene var diaré og hudrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4) samt stomatitt og paronyki (se også tabell 3, 4 og 5). Totalt sett førte dosereduksjon (se pkt. 4.2) til lavere frekvens av vanlige bivirkninger.

Hos pasienter som ble behandlet med GIOTRIF 40 mg én gang daglig ble dosereduksjon på grunn av bivirkninger gjort hos 57 % av pasientene i LUX-Lung 3 studien og hos 25 % av pasientene i

LUX-Lung 8 studien. Seponering pga. bivirkningene diaré og utslett/akne var på henholdsvis 1,3 % og 0 % i LUX-Lung 3 og 3,8 % og 2,0 % i LUX-Lung 8.

ILS-lignende bivirkninger ble rapportert hos 0,7 % av pasienter behandlet med afatinib. Bulløse, blemmedannende og eksfoliative hudreaksjoner er rapportert, inkludert sjeldne tilfeller som kan tyde på Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, selv om det i disse tilfellene var mulige andre årsaker (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 oppsummerer frekvensene for bivirkninger fra alle studier på NSCLC og fra erfaring etter markedsføring, med daglige GIOTRIF-doser på 40 mg eller 50 mg som monoterapi.

Frekvenser av bivirkninger er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Oppsummering av bivirkninger per frekvenskategori

Organsystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Paronyki ¹	Cystitt		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Dehydrering Hypokalemi		
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi		
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne	Keratitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Rhinoré	Interstitiell lungesykdom	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Stomatitt ² Kvalme Oppkast	Dyspepsi Keilitt	Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin-aminotransferase Forhøyet aspartat-aminotransferase		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ³ Aknelignende dermatitt ⁴ Pruritus ⁵ Tørr hud ⁶	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom Neglesykdommer ⁸		Steven-Johnsons syndrom ⁷ Toksisk epidermal nekrolyse ⁷
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper		
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon/ nyresvikt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi		
Undersøkelser		Vektreduksjon		

¹ Inkluderer paronyki, neglinfeksjon, infeksjon i neglerot

² Inkluderer stomatitt, aftøs stomatitt, betennelse i slimhinner, munnsår, erosjon av slimhinner i munnen, erosjon av slimhinner, sår i slimhinner

³ Inkluderer gruppering av foretrukne betegnelser for utslett

⁴ Inkluderer akne, pustulær akne, aknelignende dermatitt

⁵ Inkluderer pruritus, generalisert pruritus

⁶ Inkluderer tørr hud, sprukket hud

⁷ Basert på erfaring etter markedsføring

⁸ Omfatter neglesykdommer, onykolyse, negltoksisitet, onykoklase, inngrodd negl, neglepitting, onykomadese, misfargede negler, negledystrofi, lengdestriping i neglen og onykogrypose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med GIOTRIF, dvs. som oppstod hos minst 10 % av pasientene i LUX-Lung 3 og LUX-Lung 7 studiene, er gradert etter av National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i tabell 3 og 4.

Tabell 3: Svært vanlige bivirkninger i LUX-Lung 3 studien

NCI-CTC-grad	GIOTRIF (40 mg/dag) N=229			Pemetreksed/ Cisplatin N=111		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
Foretrukket MedDRA betegnelse	%	%	%	%	%	%
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>						
Paronyki ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Redusert appetitt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Epistakse	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitt ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Keilitt	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Aknelignende dermatitt ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Tørr hud ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Undersøkelser</i>						
Vektreduksjon	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Inkluderer paronyki, neglinfeksjon, infeksjon i neglerot

² Inkluderer stomatitt, aftøs stomatitt, betennelse i slimhinner, munnsår, erosjon av slimhinner i munnen, erosjon av slimhinner, sår i slimhinner

³ Inkluderer gruppering av foretrukne betegnelser for utslett

⁴ Inkluderer akne, pustulær akne, aknelignende dermatitt

⁵ Inkluderer tørr hud, sprukket hud

⁶ Inkluderer pruritus, generalisert pruritus

Tabell 4: Svært vanlige bivirkninger i LUX-Lung 7 studien

	GIOTRIF (40 mg/dag) N=160			Gefitinib N=159		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
NCI-CTC-grad	%	%	%	%	%	%
Foretrukket MedDRA betegnelse	%	%	%	%	%	%
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>						
Paronyki ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitt ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Redusert appetitt	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemi ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Rhinoré ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistakse	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitt ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Kvalme	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Oppkast	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsi	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>						
Forhøyet alaninaminotransferase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Tørr hud	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Aknelignende dermatitt ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Pyreksi	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Undersøkelser</i>						
Vektreduksjon	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Inkluderer paronyki, neglinfeksjon, infeksjon i neglerot

² Inkluderer cystitt, urinveisinfeksjon

³ Inkluderer hypokalemi, redusert kalium i blodet

⁴ Inkluderer rhinoré, betennelse i nesen

⁵ Inkluderer stomatitt, aftøs stomatitt, betennelse i slimhinner, munnsår, erosjon av slimhinner i munnen

⁶ Inkluderer gruppering av foretrukne betegnelse for utslett

⁷ Inkluderer pruritus, generalisert pruritus

⁸ Inkluderer aknelignende dermatitt, akne

Unormale leverfunksjonstester

Unormale leverfunksjonstester (inkludert forhøyet ALAT og ASAT) ble sett hos pasienter som fikk 40 mg GIOTRIF. Disse økningene var vanligvis forbigående og førte ikke til seponering. Grad 2 (> 2,5 til 5,0 ganger øvre normalgrense (ULN)) forhøyet ALAT oppstod hos < 8 % av pasientene som ble behandlet med dette legemidlet. Grad 3 (> 5,0 til 20,0 ganger ULN) økninger oppstod hos < 4 % av pasientene som ble behandlet med GOTRIF (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger, som forekom hos minst 10 % av pasientene som ble behandlet med GIOTRIF i LUX-Lung 8 studien, er oppsummert etter National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i tabell 5.

Tabell 5: Svært vanlige bivirkninger i studien LUX-Lung 8*

NCI-CTC-grad	GIOTRIF (40 mg/dag) N=392			Erlotinib N=395		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
Foretrukket MedDRA-betegnelse	%	%	%	%	%	%
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>						
Paronyki ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Redusert appetitt	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitt ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Kvalme	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Aknelignende dermatitt ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Rapporterer frekvensen av pasienter med bivirkninger av alle årsaker

¹ Inkluderer paronyki, neglinfeksjon, infeksjon i neglerot

² Inkluderer stomatitt, aftøs stomatitt, betennelse i slimhinner, munnsår, erosjon av slimhinner i munnen, erosjon av slimhinner, sår i slimhinner

³ Inkluderer gruppering av foretrukne betegnelser for utslett

⁴ Inkluderer akne, pustulær akne, aknelignende dermatitt

Unormale leverfunksjonstester

Unormale leverfunksjonstester (inkludert forhøyet ALAT og ASAT) ble sett hos pasienter som fikk 40 mg GIOTRIF. Disse økningene var vanligvis forbigående og førte ikke til seponering.

Grad 2 ALAT-økninger forekom hos 1 % og grad 3-økninger hos 0,8 % av pasientene som ble behandlet med GIOTRIF (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Den høyeste dosen med afatinib som er undersøkt hos et begrenset antall pasienter i en klinisk fase I-studie var 160 mg én gang daglig i 3 dager og 100 mg én gang daglig i 2 uker. Bivirkningene som ble sett ved disse dosene var hovedsakelig dermatologiske (utslett/akne) og gastrointestinale (særlig diaré). Overdose hos 2 friske ungdommer som hos begge innebar inntak av 360 mg afatinib (som en del av et blandet legemiddelinntak) var forbundet med bivirkninger som kvalme, oppkast, asteni, svimmelhet, hodepine, abdominal smerte og forhøyet amylase (< 1,5 ganger ULN). Begge ungdommene ble bra igjen etter disse bivirkningene.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering av dette legemidlet. Dersom det mistenkes overdosering, bør behandling med GIOTRIF avventes og støttende behandling igangsettes.

Hvis indisert kan eliminasjon av uabsorbert afatinib oppnås ved brekninger eller magetømming.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE13.

Virkningsmekanisme

Afatinib er en potent og selektiv, irreversibel ErbB-familie-blokker. Afatinib binder seg kovalent til og blokkerer irreversibelt signaler fra alle homo- og heterodimere dannet av EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 og ErbB4 i ErbB-familien.

Farmakodynamiske effekter

Avvik i signalene fra ErbB utløst av reseptormutasjoner, og/eller amplifikasjon, og/eller overuttrykk av reseptorligand bidrar til den maligne fenotypen. Mutasjon i EGFR definerer en bestemt molekyllær undertype av lungekreft.

I ikke-kliniske sykdomsmodeller med deregulering av ErbB signalvei, blokkerer afatinib som monoagent effektivt ErbB-reseptor-signaleren. Dette fører til hemming av tumorvekst eller regresjon av tumor. NSCLC-tumorer med vanlige aktiverende EGFR-mutasjoner (Del 19, L858R) og flere mindre vanlige EGFR-mutasjoner i ekson 18 (G719X) og ekson 21 (L861Q) er spesielt sensitive for afatinib-behandling i ikke-kliniske og kliniske sammenhenger. Begrenset ikke-klinisk og/eller klinisk aktivitet ble observert i NSCLC-tumorer med insersjonsmutasjoner i ekson 20.

Akvireringen av en sekundær T790M-mutasjon er en viktig mekanisme for ervervet resistens mot afatinib og gen-dosen av allelet som inneholder T790M korrelerer med graden av resistens *in vitro*. T790M-mutasjonen finnes i ca. 50 % av pasienters tumorer ved sykdomsprogresjon på afatinib, og her kan derfor T790M-mållrettet EGFR TKI vurderes som neste behandlingsalternativ. Andre potensielle resistensmekanismer mot afatinib har vært foreslått preklinisk og MET-genamplifikasjon har vært klinisk observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

GIOTRIF hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR-mutasjoner

LUX-Lung 3

Sikkerhet og effekt av GIOTRIF ble vurdert som førstelinjebehandling hos pasienter som hadde EGFR-mutasjon-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC (stadium IIIB eller IV) i en global, randomisert, åpen multisenterstudie. Pasientene ble screenet for 29 ulike EGFR-mutasjoner ved hjelp av en PCR-basert metode (polymerasekjedereaksjon, TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pasienter ble randomisert (2:1) til å få GIOTRIF 40 mg én gang daglig eller opptil 6 sykluser med pemetreksed/cisplatin.

Blant de randomiserte pasientene var 65 % kvinner, median alder var 61 år, baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (39 %) eller 1 (61 %), 26 % var kaukasiere og 72 % var asiatiske. 89 % av pasientene hadde vanlige EGFR-mutasjoner (Del 19 eller L858R).

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved uavhengig vurdering; det sekundære endepunktet inkluderte samlet overlevelse og objektiv responsrate.

På analysetidspunktet, 14. november 2013, hadde 176 pasienter (76,5 %) i afatinibarmen og 70 pasienter (60,9 %) i kjemoterapiarmen fått en av disse hendelsene, som bidro til PFS-analysen,

nemlig sykdomsprogresjon fastsatt ved sentral, uavhengig vurdering, eller død. Effekteresultatene er vist i figur 1, tabell 6 og 7.

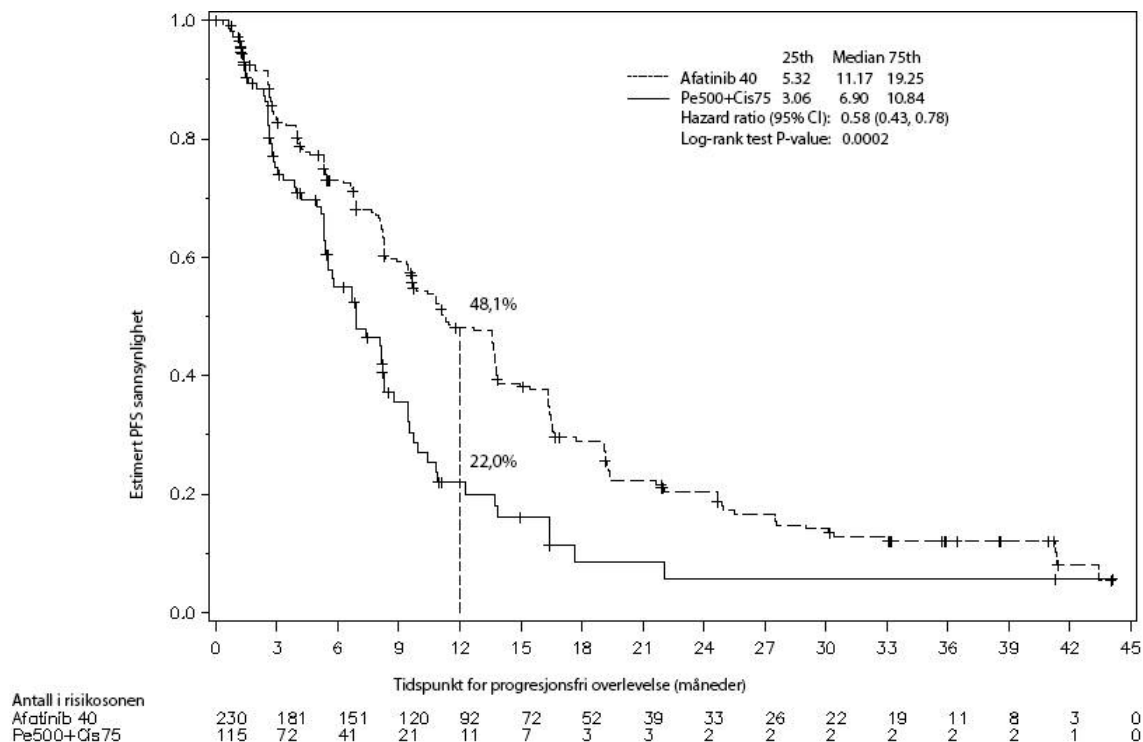
LUX-Lung 6

Sikkerhet og effekt av GIOTRIF hos asiatiske pasienter med stadium IIIB/IV EGFR-mutasjonspositivt, lokalavansert eller metastatisk adenokarsinom i lungen ble evaluert i en åpen, randomisert multisenterstudie. Som for LUX-Lung 3 ble pasienter med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft screenet for EGFR-mutasjoner ved bruk av TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Blant randomiserte pasienter var 65 % kvinner, med en median alder på 58 år, og alle pasientene hadde asiatisk opprinnelse. Pasienter med vanlige EGFR-mutasjoner utgjorde 89 % av studiepopulasjonen.

Det primære endepunktet var PFS bestemt ved sentral uavhengig vurdering. Sekundære endepunkt inkluderte samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Begge studiene viste betydelig forbedring i PFS hos EGFR-mutasjonpositive pasienter som ble behandlet med GIOTRIF sammenlignet med kjemoterapi. Effekteresultatene er vist i figur 1 (LUX-Lung 3) og tabell 6 og 7 (LUX-Lung 3 og 6). Tabell 7 viser resultatene i subgruppene av pasienter med to vanlige EGFR-mutasjoner – Del 19 og L858R.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS ved bruk av uavhengig vurdering per behandlingsgruppe i LUX-Lung 3 studien (samlet populasjon)



Tabell 6: Effektresultater for GIOTRIF vs. pemetreksed/cisplatin (LUX-Lung 3), gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) (uavhengig vurdering)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	pemetreksed / cisplatin (N=115)	GIOTRIF (N=242)	gemcitabin/ cisplatin (N=122)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) Måneder (median)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-verdi ¹	0,0002		< 0,0001	
1-års PFS rate	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektiv responsrate (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds ratio (OR) (95 % KI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-verdi ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS) Måneder (median)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-verdi ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-verdi for PFS/OS basert på stratifisert log-rank test; p-verdi for objektiv responsrate basert på logistisk regresjon

² CR=komplett respons, PR=partiell respons

Tabell 7: PFS og OS for GIOTRIF vs. pemetreksed/cisplatin (LUX-Lung 3), gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) i de forhåndsdefinerte EGFR-mutasjonssubgruppene Del 19 og L858R (uavhengig vurdering)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	pemetreksed / cisplatin (N=57)	GIOTRIF (N=124)	gemcitabin/ cisplatin (N=62)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) Måneder (median)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-verdi ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS) Måneder (median)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-verdi ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	pemetreksed / cisplatin (N=47)	GIOTRIF (N=92)	gemcitabin/ cisplatin (N=46)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) Måneder (median)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-verdi ¹	0,2191		< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS) Måneder (median)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-verdi ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-verdi for PFS/OS basert på stratifisert log-rank test

I den predefinerte subgruppen av vanlige mutasjoner (Del 19, L858R) for GIOTRIF og kjemoterapi, var median PFS henholdsvis 13,6 måneder vs. 6,9 måneder (HR 0,48, 95 %, KI 0,35-0,66, $p < 0,0001$, N=307) i LUX-Lung 3, og 11,0 måneder vs. 5,6 måneder (HR 0,24, 95 %, KI 0,17-0,35, $p < 0,0001$, N=324) i LUX-Lung 6.

PFS gevinsten ble fulgt av forbedring av sykdomsrelaterte symptomer og utsatt tid til forverring (se tabell 8). Gjennomsnittlig poengsum for total livskvalitet, allmenn helsetilstand og fysisk, kognitiv, sosial og emosjonell funksjon var signifikant bedre over tid for GIOTRIF.

Tabell 8: Symptomresultater for GIOTRIF vs. kjemoterapi i LUX-Lung 3-studien og Lux-LUNG 6-studien (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Hoste	Dyspné	Smerte
% pasienter med bedring ^a	67 % vs. 60 % p=0,2133	65 % vs. 50 % p=0,0078	60 % vs. 48 % p=0,0427
Utsatt tid til forverring (måneder, median) ^{a,b}	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Hoste	Dyspné	Smerte
% pasienter med bedring ^a	76 % vs. 55 % p=0,0003	71 % vs. 48 % p<0,0001	65 % vs. 47 % p=0,0017
Utsatt tid til forverring (måneder, median) ^a	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p<0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a verdier presentert for GIOTRIF vs. kjemoterapi, p-verdi basert på logistisk regresjon

^b p-verdi for tid til forverring basert på stratifisert log-rank test

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 var en fase II-studie med en arm med 129 EGFR TKI-naïve pasienter med stadium IIIB eller IV lungeadenokarsinom med EGFR-mutasjoner. Pasientene fikk førstelinje- (N=61) eller andrelinjebehandling (N=68) (f.eks. etter 1 tidligere mislykket behandling med kjemoterapi). Hos 61 pasienter behandlet med førstelinjebehandling var bekreftet ORR 65,6 % og DCR var 86,9 % iht. uavhengig vurdering. Median PFS var 12,0 måneder iht. uavhengig vurdering. Effekten var like høy i gruppen med pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi (N=68; ORR 57,4 %; median PFS iht. uavhengig vurdering ved 8 måneder). Oppdatert median OS for første- og andrelinjebehandling var henholdsvis 31,7 måneder og 23,6 måneder.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 er en randomisert, global, åpen klinisk fase IIb-studie som undersøker effekt og sikkerhet av GIOTRIF i førstelinjebehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk lungeadenokarsinom (stadium IIIB eller IV) med EGFR-mutasjoner. Pasientene ble undersøkt for forekomst av aktiverende EGFR-mutasjoner (Del 19 og/eller L858R) ved bruk av TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Pasientene (N=319) ble randomisert (1:1) til GIOTRIF 40 mg oralt én gang daglig (N=160) eller gefitinib 250 mg oralt én gang daglig (N=159). Randomiseringen var stratifisert med hensyn til EGFR-mutasjonsstatus (Del 19, L858R) og forekomst av hjernemetastaser (ja, nei).

Blant de randomiserte pasientene var 62 % kvinner, median alder var 63 år, 16 % hadde hjernemetastaser, baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (69 %), 57 % var asiater og 43 % var ikke-asiater. Pasientenes tumorprøve hadde en EGFR-mutasjon karakterisert som enten ekson 19 delesjon (58 %) eller ekson 21 L858R substitusjoner (42 %).

De koprime endepunktene inkluderer PFS ved uavhengig gjennomgang og OS. Sekundære endepunkter inkluderer ORR og DCR. GIOTRIF forbedret signifikant PFS og ORR hos EGFR-mutasjonspositive pasienter sammenlignet med gefitinib. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9: Effektresultater for GIOTRIF sammenlignet med gefitinib (LUX-Lung 7) basert på primæranalyse i august 2015.

	GIOTRIF (N=160)	gefitinib (N=159)	Hazard Ratio/ Odds Ratio (95%KI) p-verdi²
Median PFS (måneder), samlet studiepopulasjon	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-måneder PFS-rate	27 %	15 %	
24-måneder PFS-rate	18 %	8 %	
Median OS (måneder)¹, samlet studiepopulasjon	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
I live ved 18-måneder	71 %	67 %	
I live ved 24-måneder	61 %	51 %	
Objektiv responsrate (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹OS resultater basert på primær OS-analyse i april 2016 med eventrater på 109 (68,1 %) og 117 (73,6 %) i henholdsvis GIOTRIF og gefitinib-armene

²p-verdi for PFS/OS basert på stratifisert log-rank test; p-verdi for objektiv responsrate basert på stratifisert logistisk regresjon

³CR=komplett respons, PR=partiell respons

PFS hazard ratio for pasienter med Del 19-mutasjoner og L858R-mutasjoner var henholdsvis 0,76 (95 % KI [0,55, 1,06]; p=0,1071), og 0,71 (95 % KI [0,47, 1,06]; p=0,0856) for afatinib versus gefitinib.

GIOTRIF hos pasienter med plateepitelkarsinom NSCLC

Sikkerhet og effekt av GIOTRIF som andrelinjebehandling hos pasienter med avansert plateepitelkarsinom NSCLC, ble undersøkt i en global, randomisert, åpen fase III-studie, LUX-Lung 8. Pasienter som fikk minst 4 sykluser med platinabasert behandling som førstelinjebehandling ble senere randomisert 1:1 til GIOTRIF 40 mg eller erlotinib 150 mg daglig frem til progresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter etnisitet (østasiatisk vs. ikke-østasiatisk). Det primære endepunkt var PFS. OS var det viktigste sekundære endepunktet. Andre sekundære endepunkter inkluderte ORR, DCR, endring i tumorstørrelse og HRQOL.

Blant 795 av de randomiserte pasientene var hoveddelen menn (84 %), kaukasiske (73 %), nåværende eller tidligere røykere (95 %) med baseline ECOG-funksjonsstatus på 1 (67 %) og 0 (33 %).

Andrelinjebehandling med GIOTRIF ga betydelig forbedring i PFS og OS hos pasienter med plateepitelkarsinom NSCLC sammenlignet med erlotinib. Effektresultatene ved tidspunktet for den primære analysen av OS inkludert alle randomiserte pasienter er oppsummert i figur 2 og tabell 10.

Tabell 10: Effektresultater for GIOTRIF vs. erlotinib i LUX-Lung 8, basert på primær analyse av OS, inkludert alle randomiserte pasienter

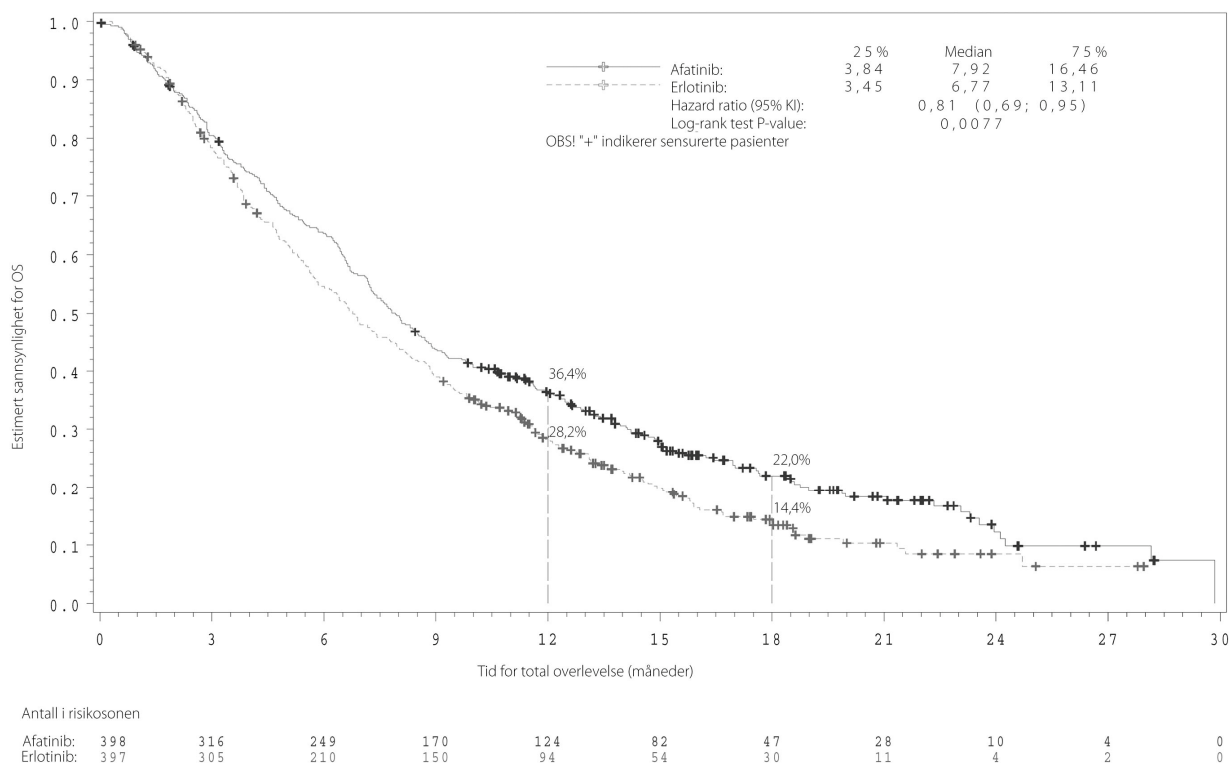
	GIOTRIF (N=398)	Erlotinib (n=397)	Hazard ratio/ Odds ratio (95 % KI)	p-verdi²
PFS måneder (median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
OS måneder (median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
I live ved 12 måneder	36,4 %	28,2 %		
I live ved 18 måneder	22,0 %	14,4 %		
Objektiv responsrate (CR + PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Varighet av respons måneder (median)	7,29	3,71		

¹CR=komplett respons, PR=partiell respons

²p-verdi for PFS/OS basert på startifisert log-rank test, p-verdi for objektiv responsrate basert på logistisk regresjon.

Total hazard ratio for overlevelse hos pasienter < 65 år var 0,68 (95 % KI 0,55, 0,85) og hos pasienter 65 år eller eldre 0,95 (95 % KI 0,76, 1,19).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for OS etter behandlingsgruppe i LUX-Lung 8



PFS-fordel var ledsaget av forbedring i sykdomsrelaterte symptomer og utsatt tid til forverring (se tabell 11).

Tabell 11: Symptomresultater for GIOTRIF vs. erlotinib i studien LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)

	Hoste	Dyspné	Smerter
% pasienter med bedring^{a, c}	43 % vs. 35 %, p=0,0294	51 % vs. 44 %, p=0,0605	40 % vs. 39 %, p=0,7752
Utsatt tid til forverring (måneder)^{b, c}	4,5 vs. 3,7 HR 0,89, p=0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79, p=0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99, p=0,8690

^a verdier presentert for GIOTRIF vs. erlotinib, p-verdi basert på logistisk regresjon

^b p-verdi for tid til forverring basert på stratifisert log-rank test

^c p-verdier ble ikke justert for multiplisitet

Effekt på EGFR-negative tumorer har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dette legemidlet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NSCLC-indikasjoner (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av GIOTRIF ble C_{maks} av afatinib sett ca. 2 til 5 timer etter dosering. Verdier for C_{maks} og $AUC_{0-\infty}$ økte litt mer enn proporsjonalt i doseringsintervallet fra 20 mg til 50 mg GIOTRIF. Systemisk eksponering for afatinib er redusert med 50 % (C_{maks}) og 39 % ($AUC_{0-\infty}$) når det gis samtidig med et måltid rikt på fett sammenlignet med gitt fastende. Basert på data om populasjonsfarmakokinetikk avledet fra kliniske studier på ulike tumorvarianter ble en gjennomsnittlig reduksjon på 26 % i $AUC_{\tau,ss}$ sett ved matinntak i løpet av 3 timer før eller 1 time etter inntak av GIOTRIF. Derfor bør matinntak unngås minst 3 timer før og minst 1 time etter inntak av GIOTRIF (se pkt. 4.2 og 4.5).

Distribusjon

In vitro binding av afatinib til humane plasmaproteiner er ca. 95 %. Afatinib binder seg til proteiner både på en ikke-kovalent (tradisjonell proteinbinding) og en kovalent måte.

Biotransformasjon

Enzymkatalyserte metabolske reaksjoner spiller en svært liten rolle for afatinib *in vivo*. Kovalente addukter til proteiner var hovedmengden av sirkulerende metabolitter av afatinib.

Eliminasjon

Hos mennesker skjer eliminasjon av afatinib hovedsakelig via feces. Etter administrasjon av mikstur med 15 mg afatinib ble 85,4 % av dosen gjenfunnet i feces og 4,3 % i urinen. Modersubstansen afatinib utgjorde 88 % av den dosen som ble gjenfunnet. Afatinib elimineres med en effektiv halveringstid på ca. 37 timer. Derfor ble plasmakonsentrasjoner ved steady state for afatinib oppnådd i løpet av 8 dager med gjentatt dosering av afatinib, og førte til en akkumulering på 2,77 ganger ($AUC_{0-\infty}$) og 2,11 ganger (C_{max}). En terminal halveringstid på 344 timer ble beregnet hos pasienter behandlet med afatinib i mer enn 6 måneder.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 5 % av en enkeltdose afatinib skiller ut via nyrene. Eksponering for afatinib hos personer med nedsatt nyrefunksjon ble sammenlignet med friske forsøkspersoner etter en enkeltdose på 40 mg GIOTRIF. Personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (n=8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², etter Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-formelen) hadde en eksponering på 101 % (C_{max}) og 122 % (AUC_{0-tz}) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (n=8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², i følge MDRD-formelen) hadde en eksponering på 122 % (C_{max}) og 150 % (AUC_{0-tz}) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på denne studien og populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier for forskjellige tumortyper, konkluderes det at justering av startdosen hos pasienter med lett (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller alvorlig (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon ikke er nødvendig, men at pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør monitoreres (se "Analyse av populasjonsfarmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper" under, samt pkt. 4.2). GIOTRIF har ikke blitt undersøkt hos pasienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos pasienter som er i dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Afatinib elimineres hovedsakelig ved utskillelse via galle/feces. Personer med lett (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon hadde tilsvarende eksponering som friske forsøkspersoner etter en enkeltdose på 50 mg GIOTRIF. Dette er i samsvar med data om populasjonsfarmakokinetikk avledet fra kliniske studier på ulike tumorvarianter (se "Analyse av populasjonsfarmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper" under). Ingen justering av startdosen ser ut til å være nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken til afatinib er ikke undersøkt hos personer med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

En analyse av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 927 kreftpasienter (746 med NSCLC) som fikk GIOTRIF som monoterapi. Ingen justering av startdosen så ut til å være nødvendig for noen av følgende kovariater som ble testet.

Alder

Ingen signifikant innvirkning av alder (variasjonsbredde: 28 år-87 år) på farmakokinetikken til afatinib ble sett.

Kroppsvekt

Eksponering i plasma (AUC_{τ,ss}) ble økt med 26 % for en pasient som veide 42 kg (2,5-persentil) og redusert med 22 % for en pasient som veide 95 kg (97,5-persentil) i forhold til en pasient som veide 62 kg (median kroppsvekt av pasientene i den samlede pasientpopulasjonen).

Kjønn

Kvinnelige pasienter hadde en 15 % høyere eksponering i plasma (AUC_{τ,ss}, justert kroppsvekt) enn mannlige pasienter.

Rase

Rase hadde ingen effekt på farmakokinetikken til afatinib basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk, inkludert pasientgrupper med asiatiske, hvite og svarte. Data på grupper med svarte pasienter var begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for afatinib økte moderat samtidig med reduksjon i kreatininclearance (CrCL, utregnet iht. Cockcroft Gault), dvs. for en pasient med en CrCL på 60 ml/min eller 30 ml/min er eksponeringen (AUC_{τ,ss}) av afatinib økt med henholdsvis 13 % og 42 %, og redusert med henholdsvis 6 % og 20 % for en pasient med CrCL på 90 ml/min eller 120 ml/min sammenlignet med en pasient med CrCL på 79 ml/min (median CrCL hos pasienter i den samlede pasientpopulasjonen).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, identifisert ved hjelp av unormale levertester, korrelerte ikke med noen signifikante endringer i eksponering for afatinib. Det var begrensede data tilgjengelig for moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Andre pasientkarakteristika/ viktige faktorer

Andre pasientkarakteristika/ viktige faktorer som er vist å ha en innvirkning på eksponeringen for afatinib er: ECOG-funksjonsstatus, nivå av laktatdehydrogenase, nivå av alkalisk fosfatase og total mengde protein. Individuell effektstørrelse av disse kovariatene ble ikke vurdert å være klinisk relevant. Tidligere røyking, alkoholinntak (begrenset data) eller tilstedeværelse av levermetastaser hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til afatinib.

Annen informasjon om legemiddelinteraksjoner

Interaksjoner med transportsystemer for legemiddelopptak

In vitro data indikerte at legemiddelinteraksjoner med afatinib pga. hemming av transportørene OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 og OCT3 var lite sannsynlig.

Interaksjoner med Cytokrom P450-enzym (CYP)

Enzymkatalyserte metabolske reaksjoner har vist seg å spille en neglisjerbar rolle for metabolismen av afatinib hos mennesker. Ca. 2 % av afatinibdosen ble metabolisert av FMO3 og den CYP3A4-avhengige N-demetyleringen var for lav til å påvises kvantitativt. Afatinib er ikke en hemmer eller induktor av CYP-enzym. Derfor er det lite trolig at dette legemidlet interagerer med andre legemidler som modulerer eller metaboliseres av CYP-enzym.

Effekt av UDP-glukuronyltransferase 1A1 (UGT1A1) hemming av afatinib

In vitro data indikerer at legemiddelinteraksjoner med afatinib pga. hemming av UGT1A1 er lite sannsynlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Peroral administrering av enkeltdoser til mus og rotter indikerte et lavt akutt toksisk potensiale av afatinib. I studier av gjentatt peroral administrering i opptil 26 uker hos rotter eller 52 uker hos minigriser ble hovedeffektene identifisert i huden (dermale endringer, epitelatrofi og follikulitt hos rotter), i gastrointestinaltrakten (diaré, erosjoner i magen, epitelatrofi hos rotter og minigriser) og i nyrene (papillær nekrose hos rotter). Avhengig av funnene opptrådte disse endringene ved eksponeringene oppgitt nedenfor, i det kliniske relevante området, eller høyere. I tillegg ble farmakologisk mediert atrofi i epitel observert i flere organer for begge artene.

Reproduksjonstoksisitet

Basert på virkningsmekanismen har alle legemidler med EGFR som mål, inkludert GIOTRIF, potensialet til å gi fosterskade. Utviklingsstudier på embryo/foster utført med afatinib viste ingen indikasjon på teratogenitet. De respektive totale systemiske eksponeringene (AUC) var enten rett over (2,2 ganger hos rotte) eller under (0,3 ganger hos kanin) sammenlignet med nivåene hos pasienter.

Radiomerket afatinib administrert peroralt til rotter på dag 11 av dieperioden ble skilt ut i morsmelken hos hunnene.

En fertilitetsstudie med hann- og hunnrotter med doser opptil maksimum tolererte doser viste ingen signifikant påvirkning av fertilitet. Den totale systemiske eksponeringen (AUC₀₋₂₄) hos hann- og hunnrotter var på samme nivå eller under det som er sett hos pasienter (henholdsvis 1,3 ganger og 0,51 ganger).

En studie med rotter med opptil maksimum tolererte doser viste ingen signifikant påvirkning på pre-/postnatal utvikling. Den høyeste totale systemiske eksponeringen (AUC₀₋₂₄) hos hunnrotter var lavere enn den som er sett hos pasienter (0,23 ganger).

Fototoksisitet

En *in vitro* 3T3-test viste at afatinib kan ha fototoksisk potensiale.

Karsinogenitet

Studier på karsinogenitet er ikke utført med GIOTRIF.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Vannfri kolloidal silika (E551)
Krysspovidon type A
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E464)
Makrogol 400
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 og 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E464)
Makrogol 400
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)
Indigokarmin (E132) aluminiumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforert endoseblister av PVC/PVDC. Hver blister er pakket sammen med en laminert aluminiumspose med en pose med tørremiddel og inneholder 7 x 1 filmdrasjerte tabletter. Pakningsstørrelser på 7 x 1, 14 x 1 eller 28 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (SAMMENLEGGBAR ESKE FOR BLISTER for 20 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GIOTRIF 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ ALUMINIUMSPOSEN

ALUMINIUMSPOSE for 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER REMSER
PERFORERT BLISTER for 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 20 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.*

* kun trykket på en tom blisterenhet, dvs. ikke trykket på blisterenheter som faktisk inneholder tabletter. Dette sikrer at teksten er lesbar til siste tablett er tatt av blisterbrettet.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (SAMMENLEGGBAR ESKE FOR BLISTER for 30 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GIOTRIF 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ ALUMINIUMSPOSEN

ALUMINIUMSPOSE for 30 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER REMSER
PERFORERT BLISTER for 30 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 30 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.*

* kun trykket på en tom blisterenhet, dvs. ikke trykket på blisterenheter som faktisk inneholder tabletter. Dette sikrer at teksten er lesbar til siste tablett er tatt av blisterbrettet.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (SAMMENLEGGBAR ESKE FOR BLISTER for 40 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GIOTRIF 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ ALUMINIUMSPOSEN

ALUMINIUMSPOSE for 40 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER REMSER
PERFORERT BLISTER for 40 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 40 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.*

* kun trykket på en tom blisterenhet, dvs. ikke trykket på blisterenheter som faktisk inneholder tabletter. Dette sikrer at teksten er lesbar til siste tablett er tatt av blisterbrettet.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (SAMMENLEGGBAR ESKE FOR BLISTER for 50 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tablett
afatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett
28 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GIOTRIF 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ ALUMINIUMSPOSEN

ALUMINIUMSPOSE for 50 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER REMSER
PERFORERT BLISTER for 50 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

GIOTRIF 50 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.*

* kun trykket på en tom blisterenhet, dvs. ikke trykket på blisterenheter som faktisk inneholder tabletter. Dette sikrer at teksten er lesbar til siste tablett er tatt av blisterbrettet.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter afatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GIOTRIF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GIOTRIF
3. Hvordan du bruker GIOTRIF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva GIOTRIF er og hva det brukes mot

GIOTRIF er et legemiddel som inneholder virkestoffet afatinib. Det virker ved å blokkere aktiviteten til en gruppe proteiner som kalles ErbB-familien, (inkludert EGFR [epidermal vekstfaktor-reseptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteinene er involvert i vekst og spredning av kreftceller og kan påvirkes av endringer (mutasjoner) i genene som produserer dem. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene kan dette legemidlet hemme vekst og spredning av kreftceller.

Dette legemidlet brukes alene til å behandle voksne pasienter med en spesifikk type kreft i lungene (ikke-småcellet lungekreft):

- som er identifisert ved en endring (mutasjon) i genet til EGFR. GIOTRIF kan forskrives til deg som første behandling eller hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig
- som er av plateepitelkarsinomtype hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig

2. Hva du må vite før du bruker GIOTRIF

Bruk ikke GIOTRIF:

- dersom du er allergisk overfor afatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- dersom du er kvinne, har en lav kroppsvekt på under 50 kg eller har problemer med nyrene. Hvis noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil undersøke deg nøyere, fordi bivirkningene kan bli mer uttalt.
- dersom du har hatt betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).

- dersom du har problemer med leveren. Det kan hende at legen din vil ta prøver for å undersøke leveren din. Behandling med dette legemidlet er ikke anbefalt dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du har hatt problemer med øynene dine, som svært tørre øyne, betennelse i det gjennomsiktige laget foran på øyet (hornhinnen) eller sår på den ytre delen av øyet, eller hvis du bruker kontaktlinser.
- dersom du har hatt problemer med hjertet. Legen din kan ønske å undersøke deg nøyer.

Informert legen din øyeblikkelig dersom noe av følgende oppstår mens du tar dette legemidlet:

- du utvikler diaré. Behandling ved første tegn på diaré er viktig.
- du utvikler hudutslett. Det er viktig å begynne å behandle hudutslett så tidlig som mulig.
- du utvikler eller får plutselig forverring av kortpustethet, muligens med hoste eller feber. Dette kan være symptomer på en betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) og kan være livsfarlig.
- du utvikler akutt eller forverret rødhet eller smerte i øyet, forverring av rennende øyne, tåkesyn og/eller lyssensitivitet. Du kan behøve rask behandling.

Se også Mulige bivirkninger i avsnitt 4.

Barn og ungdom

GIOTRIF er ikke undersøkt til barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GIOTRIF

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Særlig kan følgende legemidler øke mengden av GIOTRIF i blodet og derfor øke risikoen for å få bivirkninger, dersom de tas før GIOTRIF. De bør derfor tas lengst mulig atskilt fra GIOTRIF i tid. Dette betyr helst 6 timer (for legemidler som tas to ganger daglig) eller 12 timer (for legemidler som tas én gang daglig) atskilt fra GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (unntatt i sjampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir og saquinavir, brukes til å behandle ulike typer infeksjoner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron, brukes til å behandle hjerteproblemer.
- Cyklosporin A, takrolimus, legemidler som påvirker immunsystemet ditt.

Følgende legemidler kan redusere effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, brukes til å behandle krampeanfallet.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- Rifampicin, et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose.

Spør legen din dersom du er usikker på når du skal ta disse legemidlene.

GIOTRIF kan øke mengden av andre legemidler i blodet, inkludert men ikke begrenset til:

- Sulfasalazin, brukes til å behandle betennelse/infeksjon.
- Rosuvastatin, brukes for å senke kolesterol.

Informert legen din før du tar noen av disse legemidlene sammen med GIOTRIF.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du bør unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du kan bli gravid, skal du bruke fullgod prevensjonsmetode mens du får behandling og i minst 1 måned etter du har tatt siste dose med dette legemidlet. Dette er fordi det kan være en risiko for at en ufødt baby blir skadet.

Du må informere legen din øyeblikkelig hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om behandlingen skal fortsette eller ikke.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har tatt siste dosen av dette legemidlet, bør du spørre legen din om råd siden det kan hende at kroppen din ikke har kvittet seg helt med dette legemidlet.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker dette legemidlet siden en risiko for det diende barnet ikke kan utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker synet ditt (f.eks. rødhet og/eller irritasjon i øyet, tørre øyne, rennende øyne, lyssensitivitet) eller evnen til å konsentrere deg og reagere, anbefales det at du ikke kjører bil eller bruker maskiner før bivirkningene forsvinner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

GIOTRIF inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder et sukker som heter laktose. Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker GIOTRIF

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen er 40 mg hver dag.

Legen din kan justere (øke eller redusere) dosen din avhengig av hvor godt du tolererer dette legemidlet.

Når du skal ta GIOTRIF

- Det er viktig å ta dette legemidlet uten mat.
- Ta dette legemidlet minst 1 time før du skal spise, eller
- Hvis du allerede har spist, vent minst 3 timer før du tar dette legemidlet.
- Ta dette legemidlet én gang daglig til omtrent samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske å ta dette legemidlet.
- Ikke del, tygg eller knus tablett.
- Tabletten skal svelges hel med et glass vann uten kullsyre.

GIOTRIF skal tas gjennom munnen. Dersom du har problemer med å svelge tablett, kan den løses opp i et glass med vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker. Putt tablett i vannet uten å knuse den, rør om av og til i opptil 15 minutter til tablett er oppløst i små biter. Drikk væsken straks. Fyll deretter glasset igjen med vann og drikk det for å være sikker på at alt legemidlet er tatt.

Hvis du ikke er i stand til å svelge og har en magesonde, kan legen din foreslå at legemidlet gis til deg via sonden.

Dersom du tar for mye av GIOTRIF

Ta kontakt med lege eller apotek med en gang. Du kan oppleve flere bivirkninger og legen din kan vurdere å avbryte behandlingen og gi deg støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta GIOTRIF

- Dersom det er mer enn 8 timer til din neste faste dose, ta den glemte dosen så snart du husker det.
- Dersom din neste faste dose skal tas innen 8 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen som vanlig. Fortsett deretter å ta tablettene dine til faste tider som vanlig.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig istedenfor én) som erstatning for en glempt dose.

Dersom du avbryter behandling med GIOTRIF

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å først snakke med legen. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag så lenge legen forskriver det til deg. Hvis du ikke tar dette legemidlet som forskrevet av legen din, kan kreften din vokse igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du har noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt under. I enkelte tilfeller kan det hende at legen din bestemmer at du må avbryte behandlingen og redusere dosen din eller stoppe behandlingen:

- **Diaré** (svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
Diaré som varer i 2 dager eller mer, eller alvorlig diaré kan føre til væsketap (vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer), lav mengde kalium i blodet (vanlig) og forverret nyrefunksjon (vanlig). Diaré kan behandles. Ved første tegn på diaré bør du drikke rikelig med væske. Kontakt legen din øyeblikkelig og begynn med hensiktsmessig behandling av diaré med en gang. Du bør ha legemidler mot diaré tilgjengelig før du begynner med GIOTRIF.
- **Hudutslett** (svært vanlig).
Det er viktig å behandle utslettet tidlig. Informer legen din dersom du utvikler et utslett. Dersom behandlingen av utslettet ikke fungerer eller dersom utslettet raskt blir verre (f.eks. du får flassende hud eller blemmer i huden), må du ta kontakt med legen umiddelbart, siden legen kan bestemme å stoppe behandlingen med GIOTRIF. Utslett kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol. Solskjerming ved hjelp av beskyttende klær og solkrem anbefales.
- **Betennelse i lungene** (mindre vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) som kalles “interstitiell lungesykdom”. Informer legen din øyeblikkelig dersom du utvikler kortpustethet eller plutselig forverret kortpustethet, muligens med hoste eller feber.
- **Irritasjon eller betennelse i øyet**
Irritasjon eller betennelse i øyet kan forekomme (forekomst av konjunktivitt/kerakonjunktivitt er vanlig og keratitt mindre vanlig). Kontakt legen din dersom du plutselig får øyesymptomer eller får forverring av øyesymptomer som f.eks. smerte eller rødhet eller tørre øyne.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.

Følgende andre bivirkninger har også blitt rapportert:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- sår og betennelse i munnen
- infeksjon i neglene

- nedsatt appetitt
- neseblødning
- kvalme
- oppkast
- kløe
- tørr hud

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- smerte, rødhet, hevelse eller flassing av huden på hendene eller føttene
- økte nivåer av leverenzymene aspartataminotransferase og alaninaminotransferase i blodprøver
- betennelse i blærehinnen med en sviende følelse ved urinering og hyppig sterk trang til å urinere (cystitt)
- unormal smakssans (dysgeusi)
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, halsbrann
- betennelse i leppene
- redusert vekt
- rennende nese
- muskelkramper
- feber
- negleproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig blemmedannelse eller flassing av hud (som antyder Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GIOTRIF

- Virkestoffet er afatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg afatinib (som dimaleat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloidal vannfri silika (E551), krysspovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), makrogol 400, titandioksid (E171), talkum (E553b), polysorbat 80 (E433).

Hvordan GIOTRIF ser ut og innholdet i pakningen

GIOTRIF 20 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til gulhvite og runde. De er preget med kode "T20" på én side og Boehringer Ingelheim fimalogo på den andre.

GIOTRIF filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerte endoseblistere. Hvert blister inneholder 7 x 1 filmdrasjerte tabletter og er pakket sammen med en laminert aluminiumspose med en pose med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter afatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Giotrif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Giotrif
3. Hvordan du bruker Giotrif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Giotrif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Giotrif er og hva det brukes mot

GIOTRIF er et legemiddel som inneholder virkestoffet afatinib. Det virker ved å blokkere aktiviteten til en gruppe proteiner som kalles ErbB-familien, (inkludert EGFR [epidermal vekstfaktor-reseptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteinene er involvert i vekst og spredning av kreftceller og kan påvirkes av endringer (mutasjoner) i genene som produserer dem. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene kan dette legemidlet hemme vekst og spredning av kreftceller.

Dette legemidlet brukes alene til å behandle voksne pasienter med en spesifikk type kreft i lungene (ikke-småcellet lungekreft):

- som er identifisert ved en endring (mutasjon) i genet til EGFR. Giotrif kan forskrives til deg som første behandling eller hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig
- som er av plateepitelkarsinom-type hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig

2. Hva du må vite før du bruker Giotrif

Bruk ikke Giotrif:

- dersom du er allergisk overfor afatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- dersom du er kvinne, har en lav kroppsvekt på under 50 kg eller har problemer med nyrene. Hvis noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil undersøke deg nøyere, fordi bivirkningene kan bli mer uttalt.
- dersom du har hatt betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).

- dersom du har problemer med leveren. Det kan hende at legen din vil ta prøver for å undersøke leveren din. Behandling med dette legemidlet er ikke anbefalt dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du har hatt problemer med øynene dine, som svært tørre øyne, betennelse i det gjennomsiktige laget foran på øyet (hornhinnen) eller sår på den ytre delen av øyet, eller hvis du bruker kontaktlinser.
- dersom du har hatt problemer med hjertet. Legen din kan ønske å undersøke deg nøyer.

Informert legen din øyeblikkelig dersom noe av følgende oppstår mens du tar dette legemidlet:

- du utvikler diaré. Behandling av første tegn på diaré er viktig.
- du utvikler hudutslett. Det er viktig å begynne å behandle hudutslett så tidlig som mulig.
- du utvikler eller får plutselig forverring av kortpustethet, muligens med hoste eller feber. Dette kan være symptomer på en betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) og kan være livsfarlig.
- du utvikler akutt eller forverret rødhet eller smerte i øyet, forverring av rennende øyne, tåkesyn og/eller lyssensitivitet. Du kan behøve rask behandling.

Se også Mulige bivirkninger i avsnitt 4.

Barn og ungdom

GIOTRIF er ikke undersøkt til barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GIOTRIF

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Særlig kan følgende legemidler øke mengden av GIOTRIF i blodet og derfor øke risikoen for å få bivirkninger, dersom de tas før GIOTRIF. De bør derfor tas lengst mulig atskilt fra GIOTRIF i tid. Dette betyr helst 6 timer (for legemidler som tas to ganger daglig) eller 12 timer (for legemidler som tas én gang daglig) atskilt fra GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (unntatt i sjampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir og saquinavir, brukes til å behandle ulike typer infeksjoner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron, brukes til å behandle hjerteproblemer.
- Cyklosporin A, takrolimus, legemidler som påvirker immunsystemet ditt.

Følgende legemidler kan redusere effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, brukes til å behandle krampeanfallet.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- Rifampicin, et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose.

Spør legen din dersom du er usikker på når du skal ta disse legemidlene.

GIOTRIF kan øke mengden av andre legemidler i blodet, inkludert men ikke begrenset til:

- Sulfasalazin, brukes til å behandle betennelse/infeksjon.
- Rosuvastatin, brukes for å senke kolesterol.

Informert legen din før du tar noen av disse legemidlene sammen med GIOTRIF.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du bør unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du kan bli gravid, skal du bruke fullgod prevensjonsmetode mens du får behandling og i minst 1 måned etter du har tatt siste dose med dette legemidlet. Dette er fordi det kan være en risiko for at en ufødt baby blir skadet.

Du må informere legen din øyeblikkelig hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om behandlingen skal fortsette eller ikke.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har tatt siste dosen av dette legemidlet, bør du spørre legen din om råd siden det kan hende at kroppen din ikke har kvittet seg helt med dette legemidlet.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker dette legemidlet siden en risiko for det diende barnet ikke kan utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker synet ditt (f.eks. rødhet og/eller irritasjon i øyet, tørre øyne, rennende øyne, lyssensitivitet) eller evnen til å konsentrere deg og reagere, anbefales det at du ikke kjører bil eller bruker maskiner før bivirkningene forsvinner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

GIOTRIF inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder et sukker som heter laktose. Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker GIOTRIF

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen er 40 mg hver dag.

Legen din kan justere (øke eller redusere) dosen din avhengig av hvor godt du tolererer dette legemidlet.

Når du skal ta GIOTRIF

- Det er viktig å ta dette legemidlet uten mat.
- Ta dette legemidlet minst 1 time før du skal spise, eller
- Hvis du allerede har spist, vent minst 3 timer før du tar dette legemidlet.
- Ta dette legemidlet én gang daglig til omtrent samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske å ta dette legemidlet.
- Ikke del, tygg eller knus tablett.
- Tabletten skal svelges hel med et glass vann uten kullsyre.

GIOTRIF skal tas gjennom munnen. Dersom du har problemer med å svelge tablett, kan den løses opp i et glass med vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker. Putt tablett i vannet uten å knuse den, rør om av og til i opptil 15 minutter til tablett er oppløst i små biter. Drikk væsken straks. Fyll deretter glasset igjen med vann og drikk det for å være sikker på at alt legemidlet er tatt.

Hvis du ikke er i stand til å svelge og har en magesonde, kan legen din foreslå at legemidlet gis til deg via sonden.

Dersom du tar for mye av GIOTRIF

Ta kontakt med lege eller apotek med en gang. Du kan oppleve flere bivirkninger og legen din kan vurdere å avbryte behandlingen og gi deg støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta GIOTRIF

- Dersom det er mer enn 8 timer til din neste faste dose, ta den glemte dosen så snart du husker det.
- Dersom din neste faste dose skal tas innen 8 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen som vanlig. Fortsett deretter å ta tablettene dine til faste tider som vanlig.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig istedenfor én) som erstatning for en glempt dose.

Dersom du avbryter behandling med GIOTRIF

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å først snakke med legen. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag så lenge legen forskriver det til deg. Hvis du ikke tar dette legemidlet som forskrevet av legen din, kan kreften din vokse igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du har noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt under. I enkelte tilfeller kan det hende at legen din bestemmer at du må avbryte behandlingen og redusere dosen din eller stoppe behandlingen:

- **Diaré** (svært vanlig, kan påvirke flere enn 1 av 10 personer).
Diaré som varer i 2 dager eller mer, eller alvorlig diaré kan føre til væsketap (vanlig, kan påvirke opptil 1 av 10 personer), lav mengde kalium i blodet (vanlig) og forverret nyrefunksjon (vanlig). Diaré kan behandles. Ved første tegn på diaré bør du drikke rikelig med væske. Kontakt legen din øyeblikkelig og begynn med hensiktsmessig behandling av diaré med en gang. Du bør ha legemidler mot diaré tilgjengelig før du begynner med GIOTRIF.
- **Hudutslett** (svært vanlig).
Det er viktig å behandle utslettet tidlig. Informer legen din dersom du utvikler et utslett. Dersom behandlingen av utslettet ikke fungerer eller dersom utslettet raskt blir verre (f.eks. du får flassende hud eller blemmer i huden), må du ta kontakt med legen umiddelbart, siden legen kan bestemme å stoppe behandlingen med GIOTRIF. Utslett kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol. Solskjerming ved hjelp av beskyttende klær og solkrem anbefales.
- **Betennelse i lungene** (mindre vanlig, kan påvirke opptil 1 av 100 personer) som kalles “interstitiell lungesykdom”. Informer legen din øyeblikkelig dersom du utvikler kortpustethet eller plutselig forverret kortpustethet, muligens med hoste eller feber.
- **Irritasjon eller betennelse i øyet**
Irritasjon eller betennelse i øyet kan forekomme (forekomst av konjunktivitt/kerakonjunktivitt er vanlig og keratitt mindre vanlig). Kontakt legen din dersom du plutselig får øyesymptomer eller får forverring av øyesymptomer som f.eks. smerte eller rødhet eller tørre øyne.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.

Følgende andre bivirkninger har også blitt rapportert:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- sår og betennelse i munnen
- infeksjon i neglene
- nedsatt appetitt
- neseblødning
- kvalme

- oppkast
- kløe
- tørr hud

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- smerte, rødhet, hevelse eller flassing av huden på hendene eller føttene
- økte nivåer av leverenzymene aspartataminotransferase og alaninaminotransferase i blodprøver
- betennelse i blærehinnen med en sviende følelse ved urinering og hyppig sterk trang til å urinere (cystitt)
- unormal smakssans (dysgeusi)
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, halsbrann
- betennelse i leppene
- redusert vekt
- rennende nese
- muskelkramper
- feber
- negleproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig blemmedannelse eller flassing av hud (som antyder Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GIOTRIF

- Virkestoffet er afatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg afatinib (som dimaleat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloidal vannfri silika (E551), krysspovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), makrogol 400, titandioksid (E171), talkum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132) aluminiumhydroksid.

Hvordan GIOTRIF ser ut og innholdet i pakningen

GIOTRIF 30 mg filmdrasjerte tabletter er mørk blå og runde. De er preget med kode "T30" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerte endoseblistere. Hvert blister inneholder 7 x 1 filmdrasjerte tabletter og er pakket sammen med en laminert aluminiumspose med en pose med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter afatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Giotrif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Giotrif
3. Hvordan du bruker Giotrif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Giotrif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Giotrif er og hva det brukes mot

GIOTRIF er et legemiddel som inneholder virkestoffet afatinib. Det virker ved å blokkere aktiviteten til en gruppe proteiner som kalles ErbB-familien, (inkludert EGFR [epidermal vekstfaktor-reseptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteinene er involvert i vekst og spredning av kreftceller og kan påvirkes av endringer (mutasjoner) i genene som produserer dem. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene kan dette legemidlet hemme vekst og spredning av kreftceller.

Dette legemidlet brukes alene til å behandle voksne pasienter med en spesifikk type kreft i lungene (ikke-småcellet lungekreft):

- som er identifisert ved en endring (mutasjon) i genet til EGFR. Giotrif kan forskrives til deg som første behandling eller hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig
- som er av plateepitelkarsinom-type hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig

2. Hva du må vite før du bruker Giotrif

Bruk ikke Giotrif:

- dersom du er allergisk overfor afatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- dersom du er kvinne, har en lav kroppsvekt på under 50 kg eller har problemer med nyrene. Hvis noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil undersøke deg nøyere, fordi bivirkningene kan bli mer uttalt.
- dersom du har hatt betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).

- dersom du har problemer med leveren. Det kan hende at legen din vil ta prøver for å undersøke leveren din. Behandling med dette legemidlet er ikke anbefalt dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du har hatt problemer med øynene dine, som svært tørre øyne, betennelse i det gjennomsiktige laget foran på øyet (hornhinnen) eller sår på den ytre delen av øyet, eller hvis du bruker kontaktlinser.
- dersom du har hatt problemer med hjertet. Legen din kan ønske å undersøke deg nøyer.

Informer legen din øyeblikkelig dersom noe av følgende oppstår mens du tar dette legemidlet:

- du utvikler diaré. Behandling ved første tegn på diaré er viktig.
- du utvikler hudutslett. Det er viktig å begynne å behandle hudutslett så tidlig som mulig.
- du utvikler eller får plutselig forverring av kortpustethet, muligens med hoste eller feber. Dette kan være symptomer på en betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) og kan være livsfarlig.
- du utvikler akutt eller forverret rødhet eller smerte i øyet, forverring av rennende øyne, tåkesyn og/eller lyssensitivitet. Du kan behøve rask behandling.

Se også Mulige bivirkninger i avsnitt 4.

Barn og ungdom

GIOTRIF er ikke undersøkt til barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GIOTRIF

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Særlig kan følgende legemidler øke mengden av GIOTRIF i blodet og derfor øke risikoen for å få bivirkninger, dersom de tas før GIOTRIF. De bør derfor tas lengst mulig atskilt fra GIOTRIF i tid. Dette betyr helst 6 timer (for legemidler som tas to ganger daglig) eller 12 timer (for legemidler som tas én gang daglig) atskilt fra GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (unntatt i sjampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir og saquinavir, brukes til å behandle ulike typer infeksjoner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron, brukes til å behandle hjerteproblemer.
- Cyklosporin A, takrolimus, legemidler som påvirker immunsystemet ditt.

Følgende legemidler kan redusere effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, brukes til å behandle krampeanfoll.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- Rifampicin, et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose.

Spør legen din dersom du er usikker på når du skal ta disse legemidlene.

GIOTRIF kan øke mengden av andre legemidler i blodet, inkludert men ikke begrenset til:

- Sulfasalazin, brukes til å behandle betennelse/infeksjon.
- Rosuvastatin, brukes for å senke kolesterol.

Informer legen din før du tar noen av disse legemidlene sammen med GIOTRIF.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du bør unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du kan bli gravid, skal du bruke fullgod prevensjonsmetode mens du får behandling og i minst 1 måned etter du har tatt siste dose med dette legemidlet. Dette er fordi det kan være en risiko for at en ufødt baby blir skadet.

Du må informere legen din øyeblikkelig hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om behandlingen skal fortsette eller ikke.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har tatt siste dosen av dette legemidlet, bør du spørre legen din om råd siden det kan hende at kroppen din ikke har kvittet seg helt med dette legemidlet.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker dette legemidlet siden en risiko for det diende barnet ikke kan utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker synet ditt (f.eks. rødhet og/eller irritasjon i øyet, tørre øyne, rennende øyne, lyssensitivitet) eller evnen til å konsentrere deg og reagere, anbefales det at du ikke kjører bil eller bruker maskiner før bivirkningene forsvinner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

GIOTRIF inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder et sukker som heter laktose. Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker GIOTRIF

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen er 40 mg hver dag.

Legen din kan justere (øke eller redusere) dosen din avhengig av hvor godt du tolererer dette legemidlet.

Når du skal ta GIOTRIF

- Det er viktig å ta dette legemidlet uten mat.
- Ta dette legemidlet minst 1 time før du skal spise, eller
- Hvis du allerede har spist, vent minst 3 timer før du tar dette legemidlet.
- Ta dette legemidlet én gang daglig til omtrent samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske å ta dette legemidlet.
- Ikke del, tygg eller knus tablett.
- Tabletten skal svelges hel med et glass vann uten kullsyre.

GIOTRIF skal tas gjennom munnen. Dersom du har problemer med å svelge tablett, kan den løses opp i et glass med vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker. Putt tablett i vannet uten å knuse den, rør om av og til i opptil 15 minutter til tablett er oppløst i små biter. Drikk væsken straks. Fyll deretter glasset igjen med vann og drikk det for å være sikker på at alt legemidlet er tatt.

Hvis du ikke er i stand til å svelge og har en magesonde, kan legen din foreslå at legemidlet gis til deg via sonden.

Dersom du tar for mye av GIOTRIF

Ta kontakt med lege eller apotek med en gang. Du kan oppleve flere bivirkninger og legen din kan vurdere å avbryte behandlingen og gi deg støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta GIOTRIF

- Dersom det er mer enn 8 timer til din neste faste dose, ta den glemte dosen så snart du husker det.
- Dersom din neste faste dose skal tas innen 8 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen som vanlig. Fortsett deretter å ta tablettene dine til faste tider som vanlig.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig istedenfor én) som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med GIOTRIF

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å først snakke med legen. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag så lenge legen forskriver det til deg. Hvis du ikke tar dette legemidlet som forskrevet av legen din, kan kreften din vokse igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du har noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt under. I enkelte tilfeller kan det hende at legen din bestemmer at du må avbryte behandlingen og redusere dosen din eller stoppe behandlingen:

- **Diaré** (svært vanlig, kan påvirke flere enn 1 av 10 personer).
Diaré som varer i 2 dager eller mer, eller alvorlig diaré kan føre til væsketap (vanlig, kan påvirke opptil 1 av 10 personer), lav mengde kalium i blodet (vanlig) og forverret nyrefunksjon (vanlig). Diaré kan behandles. Ved første tegn på diaré bør du drikke rikelig med væske. Kontakt legen din øyeblikkelig og begynn med hensiktsmessig behandling av diaré med en gang. Du bør ha legemidler mot diaré tilgjengelig før du begynner med GIOTRIF.
- **Hudutslett** (svært vanlig).
Det er viktig å behandle utslettet tidlig. Informer legen din dersom du utvikler et utslett. Dersom behandlingen av utslettet ikke fungerer eller dersom utslettet raskt blir verre (f.eks. du får flassende hud eller blemmer i huden) må du ta kontakt med legen umiddelbart, siden legen kan bestemme å stoppe behandlingen med GIOTRIF. Utslett kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol. Solskjerming ved hjelp av beskyttende klær og solkrem anbefales.
- **Betennelse i lungene** (mindre vanlig, kan påvirke opptil 1 av 100 personer) som kalles “interstitiell lungesykdom”. Informer legen din øyeblikkelig dersom du utvikler kortpustethet eller plutselig forverret kortpustethet, muligens med hoste eller feber.
- **Irritasjon eller betennelse i øyet**
Irritasjon eller betennelse i øyet kan forekomme (forekomst av konjunktivitt/kerakonjunktivitt er vanlig og keratitt mindre vanlig). Kontakt legen din dersom du plutselig får øyesymptomer eller får forverring av øyesymptomer som f.eks. smerte eller rødhet eller tørre øyne.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.

Følgende andre bivirkninger har også blitt rapportert:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- sår og betennelse i munnen
- infeksjon i neglene

- nedsatt appetitt
- neseblødning
- kvalme
- oppkast
- kløe
- tørr hud

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- smerte, rødhet, hevelse eller flassing av huden på hendene eller føttene
- økte nivåer av leverenzymene aspartataminotransferase og alaninaminotransferase i blodprøver
- betennelse i blærehinnen med en sviende følelse ved urinering og hyppig sterk trang til å urinere (cystitt)
- unormal smakssans (dysgeusi)
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, halsbrann
- betennelse i leppene
- redusert vekt
- rennende nese
- muskelkramper
- feber
- negleproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig blemmedannelse eller flassing av hud (som antyder Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GIOTRIF

- Virkestoffet er afatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg afatinib (som dimaleat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloidal vannfri silika (E551), krysspovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), makrogol 400, titandioksid (E171), talkum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132)

aluminiumhydroksid.

Hvordan GIOTRIF ser ut og innholdet i pakningen

GIOTRIF 40 mg filmdrasjerte tabletter er lys blå og runde. De er preget med kode "T40" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerte endoseblistere. Hvert blister inneholder 7 x 1 filmdrasjerte tabletter og er pakket sammen med en laminert aluminiumspose med en pose med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter afatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GIOTRIF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GIOTRIF
3. Hvordan du bruker GIOTRIF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva GIOTRIF er og hva det brukes mot

GIOTRIF er et legemiddel som inneholder virkestoffet afatinib. Det virker ved å blokkere aktiviteten til en gruppe proteiner som kalles ErbB-familien, (inkludert EGFR [epidermal vekstfaktor-reseptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteinene er involvert i vekst og spredning av kreftceller og kan påvirkes av endringer (mutasjoner) i genene som produserer dem. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene kan dette legemidlet hemme vekst og spredning av kreftceller.

Dette legemidlet brukes alene til å behandle voksne pasienter med en spesifikk type kreft i lungene (ikke-småcellet lungekreft):

- som er identifisert ved en endring (mutasjon) i genet til EGFR. GIOTRIF kan forskrives til deg som første behandling eller hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig
- som er av plateepitelkarsinom-type hvis tidligere kjemoterapibehandling ikke har vært tilstrekkelig

2. Hva du må vite før du bruker GIOTRIF

Bruk ikke GIOTRIF:

- dersom du er allergisk overfor afatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- dersom du er kvinne, har en lav kroppsvekt på under 50 kg eller har problemer med nyrene. Hvis noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil undersøke deg nøyere, fordi bivirkningene kan bli mer uttalt.
- dersom du har hatt betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).

- dersom du har problemer med leveren. Det kan hende at legen din vil ta prøver for å undersøke leveren din. Behandling med dette legemidlet er ikke anbefalt dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du har hatt problemer med øynene dine, som svært tørre øyne, betennelse i det gjennomsiktige laget foran på øyet (hornhinnen) eller sår på den ytre delen av øyet, eller hvis du bruker kontaktlinser.
- dersom du har hatt problemer med hjertet. Legen din kan ønske å undersøke deg nøyer.

Informer legen din øyeblikkelig dersom noe av følgende oppstår mens du tar dette legemidlet:

- du utvikler diaré. Behandling ved første tegn på diaré er viktig.
- du utvikler hudutslett. Det er viktig å begynne å behandle hudutslett så tidlig som mulig.
- du utvikler eller får plutselig forverring av kortpustethet, muligens med hoste eller feber. Dette kan være symptomer på en betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) og kan være livsfarlig.
- du utvikler akutt eller forverret rødhet eller smerte i øyet, forverring av rennende øyne, tåkesyn og/eller lyssensitivitet. Du kan behøve rask behandling.

Se også Mulige bivirkninger i avsnitt 4.

Barn og ungdom

GIOTRIF er ikke undersøkt til barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GIOTRIF

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Særlig kan følgende legemidler øke mengden av GIOTRIF i blodet og derfor øke risikoen for å få bivirkninger, dersom de tas før GIOTRIF. De bør derfor tas lengst mulig atskilt fra GIOTRIF i tid. Dette betyr helst 6 timer (for legemidler som tas to ganger daglig) eller 12 timer (for legemidler som tas én gang daglig) atskilt fra GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (unntatt i sjampo), itrakonazol, erytromycin, nelfinavir og saquinavir, brukes til å behandle ulike typer infeksjoner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron, brukes til å behandle hjerteproblemer.
- Cyklosporin A, takrolimus, legemidler som påvirker immunsystemet ditt.

Følgende legemidler kan redusere effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, brukes til å behandle krampeanfoll.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- Rifampicin, et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose.

Spør legen din dersom du er usikker på når du skal ta disse legemidlene.

GIOTRIF kan øke mengden av andre legemidler i blodet, inkludert men ikke begrenset til:

- Sulfasalazin, brukes til å behandle betennelse/infeksjon.
- Rosuvastatin, brukes for å senke kolesterol.

Informer legen din før du tar noen av disse legemidlene sammen med GIOTRIF.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du bør unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du kan bli gravid, skal du bruke fullgod prevensjonsmetode mens du får behandling og i minst 1 måned etter du har tatt siste dose med dette legemidlet. Dette er fordi det kan være en risiko for at en ufødt baby blir skadet.

Du må informere legen din øyeblikkelig hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om behandlingen skal fortsette eller ikke.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har tatt siste dosen av dette legemidlet, bør du spørre legen din om råd siden det kan hende at kroppen din ikke har kvittet seg helt med dette legemidlet.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker dette legemidlet siden en risiko for det diende barnet ikke kan utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker synet ditt (f.eks. rødhet og/eller irritasjon i øyet, tørre øyne, rennende øyne, lyssensitivitet) eller evnen til å konsentrere deg og reagere, anbefales det at du ikke kjører bil eller bruker maskiner før bivirkningene forsvinner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

GIOTRIF inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder et sukker som heter laktose. Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker GIOTRIF

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen er 40 mg hver dag.

Legen din kan justere (øke eller redusere) dosen din avhengig av hvor godt du tolererer dette legemidlet.

Når du skal ta GIOTRIF

- Det er viktig å ta dette legemidlet uten mat.
- Ta dette legemidlet minst 1 time før du skal spise, eller
- Hvis du allerede har spist, vent minst 3 timer før du tar dette legemidlet.
- Ta dette legemidlet én gang daglig til omtrent samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske å ta dette legemidlet.
- Ikke del, tygg eller knus tablett.
- Tabletten skal svelges hel med et glass vann uten kullsyre.

GIOTRIF skal tas gjennom munnen. Dersom du har problemer med å svelge tablett, kan den løses opp i et glass med vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker. Putt tablett i vannet uten å knuse den, rør om av og til i opptil 15 minutter til tablett er oppløst i små biter. Drikk væsken straks. Fyll deretter glasset igjen med vann og drikk det for å være sikker på at alt legemidlet er tatt.

Hvis du ikke er i stand til å svelge og har en magesonde, kan legen din foreslå at legemidlet gis til deg via sonden.

Dersom du tar for mye av GIOTRIF

Ta kontakt med lege eller apotek med en gang. Du kan oppleve flere bivirkninger og legen din kan vurdere å avbryte behandlingen og gi deg støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta GIOTRIF

- Dersom det er mer enn 8 timer til din neste faste dose, ta den glemte dosen så snart du husker det.
- Dersom din neste faste dose skal tas innen 8 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen som vanlig. Fortsett deretter å ta tablettene dine til faste tider som vanlig.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig istedenfor én) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med GIOTRIF

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å først snakke med legen. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag så lenge legen forskriver det til deg. Hvis du ikke tar dette legemidlet som forskrevet av legen din, kan kreften din vokse igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du har noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt under. I enkelte tilfeller kan det hende at legen din bestemmer at du må avbryte behandlingen og redusere dosen din eller stoppe behandlingen:

- **Diaré** (svært vanlig, kan påvirke flere enn 1 av 10 personer).
Diaré som varer i 2 dager eller mer, eller alvorlig diaré kan føre til væsketap (vanlig, kan påvirke opptil 1 av 10 personer), lav mengde kalium i blodet (vanlig) og forverret nyrefunksjon (vanlig). Diaré kan behandles. Ved første tegn på diaré bør du drikke rikelig med væske. Kontakt legen din øyeblikkelig og begynn med hensiktsmessig behandling av diaré med en gang. Du bør ha legemidler mot diaré tilgjengelig før du begynner med GIOTRIF.
- **Hudutslett** (svært vanlig).
Det er viktig å behandle utslettet tidlig. Informer legen din dersom du utvikler et utslett. Dersom behandlingen av utslettet ikke fungerer eller dersom utslettet raskt blir verre (f.eks. du får flassende hud eller blemmer i huden), må du ta kontakt med legen umiddelbart, siden legen kan bestemme å stoppe behandlingen med GIOTRIF. Utslett kan oppstå eller forverres i områder som utsettes for sol. Solskjerming ved hjelp av beskyttende klær og solkrem anbefales.
- **Betennelse i lungene** (mindre vanlig, kan påvirke opptil 1 av 100 personer) som kalles “interstitiell lungesykdom”. Informer legen din øyeblikkelig dersom du utvikler kortpustethet eller plutselig forverret kortpustethet, muligens med hoste eller feber.
- **Irritasjon eller betennelse i øyet**
Irritasjon eller betennelse i øyet kan forekomme (forekomst av konjunktivitt/kerakonjunktivitt er vanlig og keratitt mindre vanlig). Kontakt legen din dersom du plutselig får øyesymptomer eller får forverring av øyesymptomer som f.eks. smerte eller rødhet eller tørre øyne.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.

Følgende andre bivirkninger har også blitt rapportert:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- sår og betennelse i munnen
- infeksjon i neglene

- nedsatt appetitt
- neseblødning
- kvalme
- oppkast
- kløe
- tørr hud

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- smerte, rødhet, hevelse eller flassing av huden på hendene eller føttene
- økte nivåer av leverenzymene aspartataminotransferase og alaninaminotransferase i blodprøver
- betennelse i blærehinnen med en sviende følelse ved urinering og hyppig sterk trang til å urinere (cystitt)
- unormal smakssans (dysgeusi)
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, halsbrann
- betennelse i leppene
- redusert vekt
- rennende nese
- muskelkramper
- feber
- negleproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig blemmedannelse eller flassing av hud (som antyder Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GIOTRIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GIOTRIF

- Virkestoffet er afatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg afatinib (som dimaleat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloidal vannfri silika (E551), krysspovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), makrogol 400, titandioksid (E171), talkum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132)

aluminiumhydroksid.

Hvordan GIOTRIF ser ut og innholdet i pakningen

GIOTRIF 50 mg filmdrasjerte tabletter er mørk blå og ovale. De er preget med kode "T50" på én side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den andre.

GIOTRIF filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerte endoseblistere. Hvert blister inneholder 7 x 1 filmdrasjerte tabletter og er pakket sammen med en laminert aluminiumspose med en pose med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>