

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter
Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter
Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter
Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder 20 mg afatinib (som dimaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 118 mg lactose (som monohydrat).

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder 30 mg afatinib (som dimaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 176 mg lactose (som monohydrat).

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg afatinib (som dimaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 235 mg lactose (som monohydrat).

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder 50 mg afatinib (som dimaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 294 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til gullig, rund, bikonveks og skråt afskåret filmovertrukket tablet præget med koden "T20" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter

Mørkeblå, rund, bikonveks og skråt afskåret filmovertrukket tablet præget med koden "T30" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter

Lyseblå, rund, bikonveks og skråt afskåret filmovertrukket tablet præget med koden "T40" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter

Mørkeblå, oval, bikonveks filmovertrukket tablet præget med koden "T50" på den ene side og Boehringer Ingelheims firmalogo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Giotrif som monoterapi er indiceret til behandling af:

- epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-tyrosinkinasehæmmer (TKI)-naive voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende EGFR-mutation(er)
- voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC med planocellulær histologi, der progredierer under eller efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Giotrif bør iværksættes og superviseres af en læge med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

EGFR-mutationsstatus bør fastslås før initiering af behandling med Giotrif (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg én gang daglig.

Giotrif skal tages uden mad. Patienterne bør ikke spise noget i mindst 3 timer før og mindst 1 time efter, at de har taget dette lægemiddel (se pkt. 4.5 og 5.2).

Behandling med Giotrif bør fortsætte indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tåler behandlingen (se Tabel 1 nedenfor).

Dosisøgning

Dosisøgning til højst 50 mg/dag kan overvejes hos patienter, som tåler en startdosis på 40 mg/dag (dvs. fravær af diarré, hududslæt, stomatitis og andre bivirkninger af CTCAE-grad > 1) i den første behandlingscyklus (21 dage for EGFR-mutationspositiv NSCLC og 28 dage for planocellulær NSCLC). Dosis bør ikke øges hos patienter, hvor dosis tidligere er blevet reduceret. Den højeste daglige dosis er 50 mg.

Dosisjustering i tilfælde af bivirkninger

Symptomgivende bivirkninger (f.eks. svær/vedvarende diarré eller bivirkninger relateret til huden) kan håndteres med et godt resultat ved behandlingsafbrydelse og dosisreduktion eller permanent seponering, som beskrevet i Tabel 1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 1: Dosisjustering i tilfælde af bivirkninger

CTCAE-bivirkninger ^a	Anbefalet dosering	
Grad 1 eller grad 2	Ingen afbrydelse ^b	Ingen dosisjustering
Grad 2 (langvarig ^c eller intolerabel) eller grad ≥ 3	Afbrydelse indtil grad 0/1 ^b	Genoptag med dosisreduktion i trin på 10 mg ^d

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^b I tilfælde af diarré skal der straks iværksættes behandling med midler mod diarré (f.eks. loperamid). Ved vedvarende diarré skal behandlingen fortsættes, indtil diarréen ophører.

^c > 48 timer med diarré og/eller > 7 dage med udslæt.

^d Hvis patienten ikke kan tåle 20 mg/dag, skal permanent seponering af Giotrif overvejes.

Interstitiel lungesygdom (ILD) skal overvejes, hvis en patient får akutte eller forværrede luftvejssymptomer, og i en sådan situation skal behandlingen seponeres, indtil der er foretaget en evaluering. Hvis der påvises ILD, skal Giotrif seponeres permanent og den nødvendige behandling

iværksættes (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Hvis en patient glemmer at tage en dosis, skal den tages, så snart patienten kommer i tanker om det, inden for samme dag. Hvis den næste, planlagte dosis skal tages inden for 8 timer, skal den glemte dosis dog springes over.

Brug af P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere

Hvis samtidig behandling med en P-gp-hæmmer er nødvendig, skal denne doseres forskudt, dvs. at dosis af P-gp-hæmmeren skal tages så lang tid som muligt fra Giotrif-dosis. Dette betyder helst 6 timer (for P-gp-hæmmere, der doseres to gange daglig) eller 12 timer (for P-gp-hæmmere, der doseres en gang daglig) fra Giotrif (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Eksposeringen for afatinib er vist at være forøget hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller svært nedsat nyrefunktion (15-29 ml/min/1,73 m²). Overvåg patienter med svært nedsat nyrefunktion (15-29 ml/min/1,73 m²), og justér dosen af Giotrif, hvis den ikke tolereres.

Behandling med Giotrif frarådes hos patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² og patienter i dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Eksposeringen for afatinib ændres ikke signifikant hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Giotrif er ikke undersøgt hos patienter med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion. Behandling frarådes hos denne population (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Giotrif hos den pædiatriske population til indikationen NSCLC. Behandling af børn eller unge med dette lægemiddel anbefales ikke.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele sammen med vand. Hvis det ikke er muligt at synke tabletterne hele, kan de opslæmmes i ca. 100 ml vand uden kulsyre. Der må ikke bruges andre drikkevarer hertil. Tabletten lægges hele ned i vandet, og der røres rundt en gang imellem i de næste op til 15 minutter, indtil den er blevet til meget små partikler. Opslæmningen skal drikkes med det samme. Glasset skal skylles med ca. 100 ml vand, der også drikkes. Opslæmningen kan også gives gennem en ventrikelsonde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Ved vurdering af en patients EGFR-mutationsstatus er det vigtigt, at der bliver valgt en solidt valideret og robust metodologi for at undgå falsk negative eller falsk positive resultater.

Diarré

Der er rapporteret om diarré, herunder svær diarré, under behandling med Giotrif (se pkt. 4.8). Diarré kan medføre dehydrering med eller uden nedsat nyrefunktion, og i sjældne tilfælde har dette medført døden. Diarré forekom sædvanligvis inden for de første 2 uger af behandlingen. Grad 3 diarré forekom hyppigst inden for de første 6 behandlingsuger.

Proaktiv behandling af diarré, herunder passende hydrering i kombination med midler mod diarré, især inden for de første 6 behandlingsuger, er vigtig og skal påbegyndes ved de første tegn på diarré. Midler mod diarré (f.eks. loperamid) skal anvendes, og om nødvendigt skal dosis af disse øges til den højst anbefalede, godkendte dosis. Midler mod diarré skal være umiddelbart tilgængelige for patienterne, så behandlingen kan iværksættes ved de første tegn på diarré og fortsætte, indtil diarréen har været ophørt i 12 timer. Hos patienter med svær diarré kan midlertidig seponering og dosisreduktion eller permanent seponering af Giotrif være nødvendig (se pkt. 4.2). Intravenøs administration af elektrolytter og væske kan være nødvendig hos patienter, som bliver dehydrerede.

Hudreaktioner

Der er rapporteret om udslæt/akne hos patienter behandlet med dette lægemiddel (se pkt. 4.8). Som regel manifesterer et udslæt sig som et let eller moderat erytematøst og aknelignende udslæt, der kan opstå eller blive forværret på områder udsat for sollys. Patienter, som bliver udsat for sollys, skal tilrådes beskyttende beklædning og brug af solcreme. Tidlig behandling af dermatologiske reaktioner (med f.eks. blødgørende cremer, antibiotika) kan muliggøre fortsat behandling med Giotrif. Patienter med svære hudreaktioner kan også have behov for midlertidig seponering af behandlingen, dosisreduktion (se pkt. 4.2), yderligere terapeutisk intervention og henvisning til en specialist med erfaring i behandling af disse dermatologiske bivirkninger.

Der er rapporteret om bulløse, blisterdannende og eksfoliative tilstande på huden, herunder sjældne tilfælde, der kunne tyde på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Dette lægemiddel skal seponeres midlertidigt eller permanent, hvis patienten får svære bulløse, blisterdannende eller eksfoliative tilstande (se pkt. 4.8).

Kvindelige patienter, lav legemsvægt og underliggende nedsat nyrefunktion

Der er set en højere eksponering for afatinib hos kvindelige patienter, patienter med lav legemsvægt og patienter med underliggende nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Dette kan medføre en højere risiko for at få bivirkninger, især diarré, udslæt/akne og stomatitis. Tæt kontrol af patienter med disse risikofaktorer anbefales.

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Hos patienter, der fik Giotrif til behandling af NSCLC, har der været rapporter om ILD eller ILD-lignende bivirkninger (som f.eks. lungeinfiltrat, pneumonitis, akut respiratorisk distress syndrom, allergisk alveolitis), herunder tilfælde med dødelig udgang. ILD-lignende bivirkninger blev rapporteret hos 0,7 % af de Giotrifbehandlede patienter i alle kliniske studier (inklusive 0,5 % med ILD-lignende bivirkninger af CTCAE-grad ≥ 3). Der er ikke foretaget studier hos patienter med ILD i anamnesen.

Der skal foretages en grundig vurdering af alle patienter med akut debut og/eller uforklarlig forværring af lungesyntomer (dyspnø, hoste, feber) for at udelukke ILD. Giotrif skal seponeres, indtil disse symptomer er blevet undersøgt. Hvis ILD diagnosticeres, skal Giotrif seponeres permanent og passende behandling iværksættes (se pkt. 4.2).

Svært nedsat leverfunktion

Hos færre end 1 % af patienterne er der rapporteret om leversvigt, herunder tilfælde med dødelig udgang, under behandling med dette lægemiddel. Hos disse patienter har konfunderende faktorer omfattet allerede eksisterende leversygdom og/eller tilstedeværelse af samtidige sygdomme i forbindelse med progression af den tilgrundliggende maligne sygdom. Regelmæssig kontrol af leverfunktionen anbefales hos patienter med eksisterende leversygdom. Der blev i de pivotale studier set grad 3-stigning i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) hos 2,4 % (LUX-Lung 3) og 1,6 % (LUX-Lung 8) af patienterne med normale leverfunktionsværdier ved *baseline*, som fik behandling med 40 mg/dag. I LUX-Lung 3 var grad 3-stigningerne i ALAT/ASAT ca. 3,5 gange højere hos patienter med unormale leverfunktionsværdier ved *baseline*. I LUX-Lung 8 sås ingen grad 3-stigninger i ALAT/ASAT hos patienter med unormale leverfunktionsværdier ved *baseline* (se pkt. 4.8). Midlertidig seponering kan blive nødvendig hos patienter, hvor leverfunktionen forværres (se pkt. 4.2). Giotrif skal seponeres permanent hos patienter, som får svært nedsat leverfunktion under behandlingen.

Mave-tarm-perforationer

Der er blevet indberettet mave-tarm-perforationer, herunder hændelser med dødelig udgang, i løbet af behandlingen med Giotrif hos 0,2 % af patienterne på tværs af alle randomiserede, kontrollerede kliniske studier. I hovedparten af tilfældene blev mave-tarm-perforation forbundet med andre kendte risikofaktorer, herunder samtidige lægemidler, såsom kortikosteroider, NSAID'er eller antiangiogene stoffer, en underliggende anamnese med mave-tarm-ulceration, underliggende divertikulær sygdom, alder eller tarmmetastaser på perforationsstederne. Hos patienter, der udvikler mave-tarm-perforation, mens de tager Giotrif, skal behandlingen seponeres permanent.

Keratitis

Hvis en patient får symptomer som f.eks. akut eller forværret øjeninflammation, tåreflåd, lysfølsomhed, uklart syn, øjensmerter og/eller et rødt øje, skal patienten omgående henvises til en øjenlæge. Hvis diagnosen keratitis ulcerosa bekræftes, skal behandlingen seponeres midlertidigt eller permanent. Hvis der påvises keratitis, skal fordele og risici ved fortsat behandling nøje overvejes. Dette lægemiddel skal bruges med forsigtighed til patienter med keratitis, keratitis ulcerosa eller meget tørre øjne i anamnesen. Brug af kontaktlinser er også en risikofaktor for keratitis og ulceration (se pkt. 4.8).

Venstre ventrikels funktion

Dysfunktion af venstre ventrikel er blevet sat i forbindelse med HER2-hæmning. Ud fra de foreliggende data fra kliniske forsøg er der ikke noget, der tyder på, at Giotrif giver bivirkninger med hensyn til hjertets kontraktilitet, men det er ikke undersøgt hos patienter med abnorm venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) eller hos patienter med en betydende hjerteanamnese. Hos patienter med kardiale risikofaktorer eller med tilstande, der kan påvirke LVEF, skal kardiologisk monitorering, herunder måling af LVEF ved *baseline* og under behandlingen, overvejes. Hos patienter, som får relevante kardiale tegn/symptomer under behandlingen, skal kardiologisk monitorering, herunder måling af LVEF, overvejes.

Hos patienter med en uddrivningsfraktion under afdelingens nedre normalgrænse skal kardiologisk tilsyn samt midlertidig eller permanent seponering overvejes.

Interaktioner med P-glykoprotein (P-gp)

Samtidig behandling med kraftige P-gp-induktorer kan reducere eksponeringen for afatinib (se pkt. 4.5).

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med lægemiddeltransportsystemer

P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) -hæmmes virkninger på afatinib
In vitro studier har påvist, at afatinib er substrat for P-gp og BCRP. Administration af den kraftige P-gp- og BCRP-hæmmer ritonavir (200 mg to gange daglig i 3 dage) 1 time før en enkeltdosis på 20 mg Giotrif øgede eksponeringen for afatinib med 48 % (areal under kurven ($AUC_{0-\infty}$)) og 39 % (maksimal plasmakoncentration (C_{max})). Når ritonavir blev givet samtidig med eller 6 timer efter 40 mg Giotrif, var den relative biotilgængelighed af afatinib derimod henholdsvis 119 % ($AUC_{0-\infty}$) og 104 % (C_{max}) og 111 % ($AUC_{0-\infty}$) og 105 % (C_{max}). Det anbefales derfor at administrere kraftige P-gp-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, ritonavir, ciclosporin, ketoconazol, itraconazol, erythromycin, verapamil, quinidin, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir og amiodaron) ved forskudt dosering, helst 6 eller 12 timer fra Giotrif (se pkt. 4.2).

P-gp-induktors virkninger på afatinib

Forbehandling med rifampicin, der er en kraftig P-gp-induktor, i en dosis på 600 mg én gang daglig i 7 dage, reducerede plasmakoncentrationen for afatinib med 34 % ($AUC_{0-\infty}$) og 22 % (C_{max}) efter administration af en enkeltdosis på 40 mg Giotrif. Kraftige P-gp-induktorer (herunder, men ikke begrænset til, rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) kan reducere eksponeringen for afatinib (se pkt. 4.4).

Afatinibs virkning på P-gp-substrater

In vitro data viser, at afatinib er en moderat P-gp-hæmmer. Ud fra kliniske data anses det dog for usandsynligt, at behandling med Giotrif vil medføre ændringer i plasmakoncentrationen af andre P-gp-substrater.

Interaktioner med BCRP

In vitro studier tydede på, at afatinib er substrat for og hæmmer af transportøren BCRP. Afatinib kan øge biotilgængeligheden af oralt indgivne BCRP-substrater (herunder, men ikke begrænset til, rosuvastatin og sulfasalazin).

Virkning af fødeindtagelse på afatinib

Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold samtidig med Giotrif medførte en signifikant reduktion af eksponeringen for afatinib på ca. 50 % med hensyn til C_{max} og 39 % med hensyn til $AUC_{0-\infty}$. Dette lægemiddel skal tages uden mad (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Som en forholdsregel skal kvinder i den fertile alder frarådes at blive gravide under behandling med Giotrif. Der skal bruges sikker antikonception under behandlingen og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke foretaget fertilitetsundersøgelser med afatinib hos mennesker. De foreliggende ikke-kliniske toksikologidata har påvist virkninger på forplantningsorganer ved høje doser. Derfor kan det ikke udelukkes, at Giotrif har en uønsket virkning på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Ud fra virkningsmekanismen har alle EGFR-rettede lægemidler potentialet til at skade et foster. Dyrestudier med afatinib tydede ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har ikke påvist tegn på teratogenicitet ved dosisniveauer til og med niveauer, der medførte moderens død. Uønskede virkninger var begrænset til toksiske dosisniveauer. Systemiske eksponeringer opnået hos dyr lå dog inden for et interval, der enten

svarede til eller lå under de niveauer, der blev set hos patienter (se pkt. 5.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Giotrif til gravide kvinder. Risikoen for mennesker kendes derfor ikke. Ved brug under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under eller efter behandling med Giotrif, skal hun informeres om den mulige risiko for fosteret.

Amning

De foreliggende farmakokinetiske data fra dyr har vist, at afatinib udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Ud fra dette er det sandsynligt, at afatinib udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. Mødre skal frarådes at amme, mens de får Giotrif.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Giotrif påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Under behandlingen er der rapporteret om øjenbivirkninger (conjunctivitis, tørre øjne, keratitis) hos nogle patienter (se pkt. 4.8), og det kan påvirke patienternes evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Generelt var typen af bivirkninger relateret til afatinibs virkningsmekanisme i form af hæmning af EGFR. Opsummeringen af samtlige bivirkninger er vist i Tabel 2. De hyppigste bivirkninger var diarré og hudrelaterede hændelser (se pkt. 4.4) samt stomatitis og paronykie (se også Tabel 3, 4 og 5). Samlet set medførte dosisreduktion (se pkt. 4.2) en lavere hyppighed af almindelige bivirkninger.

Dosis blev reduceret hos 57 % af patienterne behandlet med Giotrif 40 mg én gang daglig på grund af bivirkninger i LUX-Lung 3-studiet og hos 25 % af patienterne i LUX-Lung 8-studiet. Giotrif blev seponeret på grund af diarré og udslæt/akne hos henholdsvis 1,3 % og 0 % i LUX-Lung 3 og hos 3,8 % og 2,0 % i LUX-Lung 8.

ILD-lignende bivirkninger blev rapporteret hos 0,7 % af de patienter, der blev behandlet med afatinib. Der er rapporteret om bulløse, blisterdannende og eksfoliative hudlidelser, herunder sjældne tilfælde, der kunne tyde på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, selvom der i disse tilfælde var mulige alternative ætiologier (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 giver en oversigt over hyppigheden af bivirkninger fra alle NSCLC-forsøg og erfaringer gjort efter markedsføring med Giotrif 40 mg eller 50 mg daglig som monoterapi. Der bruges følgende betegnelser til at inddele bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger efter hyppighed

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og infestationer	Paronykie ¹	Cystitis		
Metabolisme og ernæring	Appetitløshed	Dehydrering Hypokaliæmi		
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser		
Øjne		Conjunctivitis Tørre øjne	Keratitis	
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Rinoré	Interstitiel lungesygdom	
Mave-tarm-kanalen	Diarré Stomatitis ² Kvalme Opkastning	Dyspepsi Cheilitis	Pancreatitis Mave-tarm-perforation	
Lever og galdeveje		Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase		
Hud og subkutane væv	Udslæt ³ Akneiform dermatitis ⁴ Kløe ⁵ Tør hud ⁶	Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom Neglesygdomme ⁸		Stevens-Johnsons syndrom ⁷ Toksisk epidermal nekrolyse ⁷
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer		
Nyrer og urinveje		Nedsat nyrefunktion/ nyreinsufficiens		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber		
Undersøgelser		Vægttab		

¹ Omfatter paronykie, negleinfektion, neglelejeinfektion.

² Omfatter stomatitis, aftøs stomatitis, slimhindeinflammation, ulceration i munden, erosion i mundslimhinden, slimhindeerosion, slimhindeulceration.

³ Omfatter gruppen af MedDRA standardtermer for udslæt.

⁴ Omfatter akne, pustuløs akne, akneiform dermatitis.

⁵ Omfatter kløe, generaliseret kløe.

⁶ Omfatter tør hud, sprækker i huden.

⁷ Baseret på erfaringer efter markedsføringen.

⁸ Omfatter neglesygdomme, onykolyse, negletoksicitet, onykoklase, nedgroede negle, neglepitting, onykomadese, misfarvede negle, negledystrofi, rillede negle og onykogrypose.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tabel 3 og 4 giver en oversigt over meget almindelige bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af de Giotrif-behandlede patienter i LUX-Lung 3- og LUX-Lung 7-forsøgene. Bivirkninger er sammenfattet i henhold til *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) grad.

Tabel 3: Meget almindelige bivirkninger i LUX-Lung 3-forsøget

NCI-CTC-grad	Giotrif (40 mg/dag) N= 229			Pemetrexed/ cisplatin N= 111		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
MedDRA-standardterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Paronykie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Appetitløshed	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Næseblod	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Mave-tarm-kanalen</i>						
Diarré	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiform dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Tør hud ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Kløe ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Undersøgelser</i>						
Vægttab	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Omfatter paronykie, negleinfektion, neglelejeinfektion.

² Omfatter stomatitis, aftøs stomatitis, slimhindeinflammation, ulceration i munden, erosion i mundslimhinden, slimhindeerosion, slimhindeulceration.

³ Omfatter gruppen af MedDRA standardtermer for udslæt.

⁴ Omfatter akne, pustuløs akne, akneiform dermatitis.

⁵ Omfatter tør hud, sprækker i huden.

⁶ Omfatter kløe, generaliseret kløe.

Tabel 4: Meget almindelige bivirkninger i LUX-Lung 7-forsøget

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
MedDRA-standardterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Paronykie ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitis ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Appetitløshed	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliæmi ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Rinoré ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Næseblod	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Mave-tarm-kanalen</i>						
Diarré	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Kvalme	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Opkastning	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsi	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lever og galdeveje</i>						
Forhøjet alanin-aminotransferase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Tør hud	32,5	0	0	39,6	0	0
Kløe ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiform dermatitis ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Feber	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Undersøgelser</i>						
Vægttab	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Omfatter paronykie, negleinfektion, neglelejeinfektion.

² Omfatter cystitis, urinvejsinfektion.

³ Omfatter hypokaliæmi, nedsat kalium i blodet.

⁴ Omfatter rinoré, nasal inflammation.

⁵ Omfatter stomatitis, aftøs stomatitis, slimhindeinflammation, ulceration i munden, erosion i mundslimhinden

⁶ Omfatter gruppen af MedDRA-standardtermer for udslæt.

⁷ Omfatter kløe, generaliseret kløe.

⁸ Omfatter akneiform dermatitis, akne.

Unormale værdier for leverfunktion

Hos patienter, der fik Giotrif 40 mg, blev der set unormale leverfunktionsværdier (herunder forhøjet ALAT og ASAT). Disse forhøjelser var hovedsagelig forbigående og medførte ikke seponering. Grad 2 (> 2,5 til 5,0 gange øvre normalgrænse (ULN)) ALAT-forhøjelser forekom hos < 8 % af patienter, og grad 3 (> 5,0 til 20,0 gange ULN) forhøjelser forekom hos < 4 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De meget almindelige bivirkninger, der sås hos mindst 10 % af de Giotrifbehandlede patienter i LUX-Lung 8-studiet, er opstillet i Tabel 5 i henhold til NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabel 5: Meget almindelige bivirkninger i studiet LUX-Lung 8*

NCI-CTC-grad	Giotrif (40 mg/dag) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
MedDRA-standardterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Paronykie ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Appetitløshed	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Mave-tarm-kanalen</i>						
Diarré	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis 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 subkutane væv</i>						
Udslæt ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiform dermatitis ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Hyppighed af bivirkninger, uanset årsag.

¹ Omfatter paronykie, negleinfektion, neglelejeinfektion.

² Omfatter stomatitis, aftøs stomatitis, slimhindeinflammation, ulceration i munden, erosion i mundslimhinden, slimhindeerosion, slimhindeulceration.

³ Omfatter gruppen af MedDRA-standardtermer for udslæt.

⁴ Omfatter akne, pustuløs akne, akneiform dermatitis.

Unormale leverfunktionsværdier

Der blev set unormale leverfunktionsværdier (herunder forhøjet ALAT og ASAT) hos patienter, der fik Giotrif 40 mg. Disse forhøjelser var hovedsagelig forbigående og medførte ikke seponering. Grad 2-ALAT-stigning sås hos 1 %, og grad 3-stigning sås hos 0,8 % af patienterne i Giotrif-behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De højeste afatinibdoser, der er undersøgt hos et begrænset antal patienter i kliniske fase I forsøg, er 160 mg én gang daglig i 3 dage og 100 mg én gang daglig i 2 uger. De bivirkninger, der blev set ved disse doser, var hovedsagelig dermatologiske (udslæt/akne) og gastrointestinale (især diarré). En overdosis hos 2 raske unge personer, der hver indtog en dosis på 360 mg afatinib (som led i indtagelse af flere forskellige lægemidler), var ledsaget af kvalme, opkastning, asteni, svimmelhed, hovedpine, abdominalsmerter og forhøjet amylase (< 1,5 gange ULN). Begge personer kom sig.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot til brug efter overdosering med Giotrif. I tilfælde af mistænkt overdosering skal Giotrif midlertidigt seponeres, og der skal iværksættes understøttende behandling.

Om nødvendigt kan uabsorberet afatinib elimineres ved at fremkalde opkastning eller ved ventrikelskyllning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01XE13.

Virkningsmekanisme

Afatinib er en potent og selektiv, irreversibel hæmmer af ErbB-familien. Afatinib binder kovalent til og blokerer irreversibelt signalering fra alle homo- og heterodimerer dannet af ErbB-familiemedlemmerne EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 og ErbB4.

Farmakodynamisk virkning

Aberrant ErbB-signalering, der skyldes receptormutationer og/eller amplifikation og/eller overekspression af receptor–ligand-komplekset, bidrager til den maligne fænotype. EGFR-mutation definerer en bestemt molekylær undertype af lungekræft.

I ikke-kliniske sygdomsmodeller med dysregulering af ErbB-reaktionsvejen blokerer afatinib som enkeltstof effektivt ErbB-receptorsignalering, hvilket medfører hæmning af tumorvækst eller tumorregression. I ikke-kliniske og kliniske sammenhænge er NSCLC-tumorer med almindelige aktiverende EGFR-mutationer (Del 19, L858R) og flere mindre almindelige EGFR-mutationer i exon 18 (G719X) og exon 21 (L861Q) specielt følsomme for afatinib. I ikke-kliniske og/eller kliniske sammenhænge blev der set begrænset aktivitet mod NSCLC-tumorer med insertionsmutationer i exon 20.

Erhvervelse af en sekundær T790M-mutation er en væsentlig mekanisme for erhvervet resistens over for afatinib, og allel-frekvensen (hyppigheden) af den allel, der indeholder T790M, korrelerer med graden af *in vitro*-resistens. T790M-mutationen findes i ca. 50 % af patienternes tumorer ved sygdomsprogression på afatinib, og en T790M-måltrettet EGFR-TK-hæmmer kan overvejes som en næste behandlingsmulighed. Præklinisk er andre potentielle resistensmekanismer over for afatinib blevet foreslået, og klinisk er MET-genforstærkning observeret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Giotrif hos patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med EGFR-mutationer.

LUX-Lung 3

I forbindelse med førstelinjebehandling blev Giotrifs virkning og sikkerhed hos patienter med EGFR-mutationspositiv, lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC (stadium IIIB eller IV) undersøgt i et globalt, randomiseret, ikke-blindet multicenterforsøg. Patienterne blev screenet for tilstedeværelse af 29 forskellige EGFR-mutationer ved hjælp af en polymerasekædereaktions (PCR) -baseret metode (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Patienterne blev randomiseret (2:1) til at få Giotrif 40 mg én gang daglig eller op til 6 serier med pemetrexed/cisplatin. Blandt de randomiserede patienter var 65 % kvinder, medianalderen var 61 år, ECOG-funktionsstatus ved *baseline* var 0 (39 %) eller 1 (61 %), 26 % var kaukasere, og 72 % var asiater. 89 % af patienterne havde almindeligt forekommende EGFR-mutationer (Del 19 eller L858R).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) på grundlag af en uafhængig vurdering; de sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR). På analysetidspunktet, 14. november 2013, havde 176 patienter (76,5 %) i afatinib-armen og 70 patienter (60,9 %) i kemoterapi-armen en hændelse, der bidrog til PFS-analysen, dvs. sygdomsprogression (bestemt ud fra central, uafhængig vurdering) eller død. Effekteresultaterne er vist i Figur 1, Tabel 6 og Tabel 7.

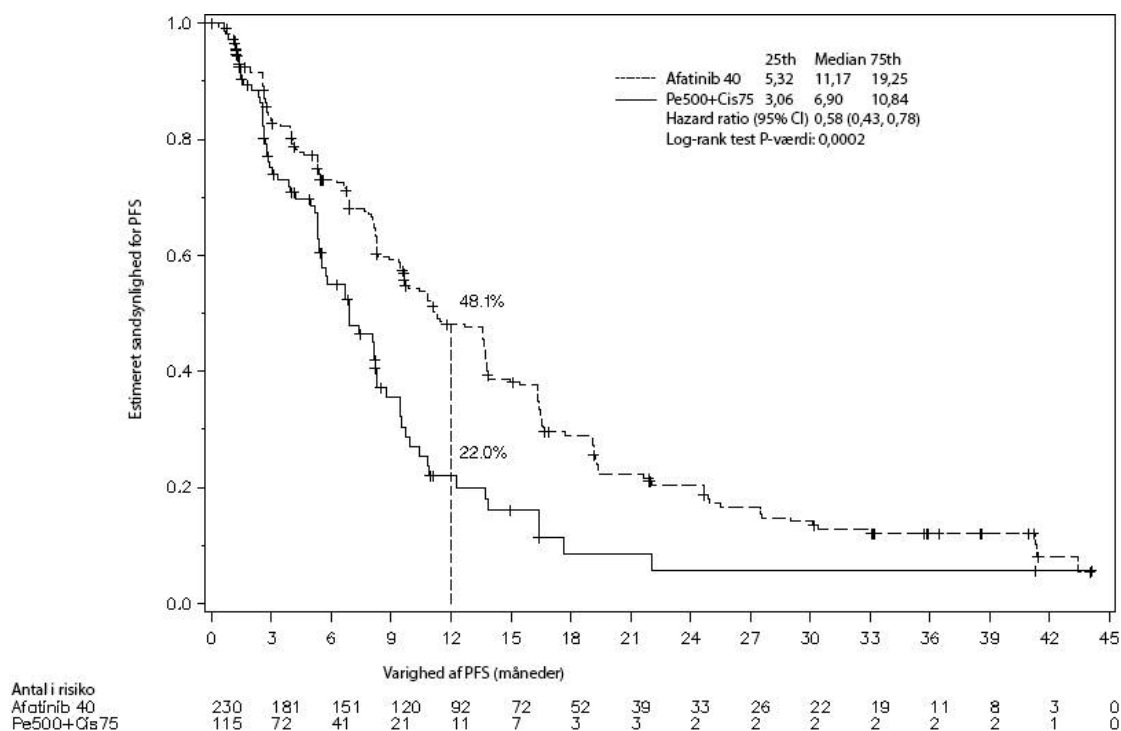
LUX-Lung 6

Giotrifs virkning og sikkerhed hos asiatiske patienter med stadium IIIB/IV EGFR-mutationspositiv, lokalt fremskredent eller metastaserende adenokarcinom i lungen blev evalueret i et randomiseret, ikke-blindet multicenterforsøg. Som i LUX-Lung 3 blev patienter med tidligere ubehandlet NSCLC undersøgt for EGFR-mutationer ved hjælp af TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, (Qiagen Manchester Ltd). Af de randomiserede patienter var 65 % kvinder, medianalderen var 58 år, og samtlige patienter var af asiatisk oprindelse. Patienter med almindelige EGFR-mutationer udgjorde 89 % af forsøgspopulationen.

Det primære endepunkt var PFS på grundlag af en central, uafhængig vurdering; sekundære endepunkter omfattede OS og ORR.

Begge forsøg demonstrerede signifikant forbedring i PFS for EGFR-mutationspositive patienter, der blev behandlet med Giotrif, sammenlignet med kemoterapi. Effektresultaterne er opsummeret i Figur 1 (LUX-Lung 3) og i Tabel 6 og 7 (LUX-Lung 3 og 6). Tabel 7 viser resultaterne i undergrupper af patienter med to almindelige EGFR-mutationer - Del 19 og L858R.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse (PFS) på grundlag af en uafhængig vurdering, efter behandlingsgruppe i LUX-Lung 3 forsøget (samlet population)



Tabel 6: Effekteresultater for Giotrif vs.pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) og vs. gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) (uafhængig vurdering)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	Giotrif (N=230)	Pemetrexed/ cisplatin (N=115)	Giotrif (N=242)	Gemcitabin/ cisplatin (N=122)
Progressionsfri overlevelse Måneder (median)	11,2	6,9	11,0	5,6
<i>Hazard</i> ratio (HR) (95 % CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-værdi 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 %
Oddsratio (OR) (95 % CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-værdi ¹	<0,0001		<0,0001	
Samlet overlevelse (OS) Måneder (median)	28,2	28,2	23,1	23,5
<i>Hazard</i> ratio (HR) (95 % CI)	0,88 (0,66 - 1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-værdi ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-værdien for PFS/OS baseret på stratificeret log-rank test; p-værdi for objektiv responsrate baseret på logistisk regression

² CR=komplet respons, PR=partielt respons.

Tabel 7: PFS og OS effektresultater for Giotrif vs. pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) og vs. gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) i de foruddefinerede EGFR-mutationundergrupper Del 19 og L858R (uafhængig vurdering)

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

¹ p-værdi for PFS/OS baseret på stratificeret log-rank test

I den foruddefinerede undergruppe med almindelige mutationer (kombineret Del 19 og L858R) for Giotrif og kemoterapi var den mediane PFS henholdsvis 13,6 måneder vs. 6,9 måneder (HR 0,48; 95 % CI 0,35-0,66; p< 0,0001; N=307) i LUX-Lung 3 og henholdsvis 11,0 måneder vs. 5,6 måneder (HR 0,24; 95 % CI 0,17-0,35; p< 0,0001; N=324) i LUX-Lung 6.

Den forlængede PFS var ledsaget af en bedring af sygdomsrelaterede symptomer og forlængelse af tiden indtil forværring (se Tabel 8). Gennemsnitlige scorer over tid for overordnet livskvalitet, overordnet helbredsstatus og fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger samt kognitiv, social og psykisk funktion var signifikant bedre for Giotrif.

Tabel 8: Resultater for symptomer for Giotrif vs. kemoterapi i forsøgene LUX-Lung 3 og LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Hoste	Dyspnø	Smerter
% af patienter med bedring ^a	67 % vs. 60 %; p=0,2133	65 % vs. 50 %; p=0,0078	60 % vs. 48 %; p=0,0427
Forlængelse af mediantiden indtil forværring (måneder) ^{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	Dyspnø	Smerter
% af patienter med bedring ^a	76 % vs. 55 %; p=0,0003	71 % vs. 48 %; p< 0,0001	65 % vs. 47 %; p=0,0017
Forlængelse af mediantiden indtil forværring (måneder) ^{a,b}	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p< 0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a værdier vist for Giotrif vs. kemoterapi, p-værdi baseret på logistisk regression

^b p-værdier for tiden indtil forværring baseret på stratificeret log-rank test

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 var et fase II-enkeltgruppeforsøg med 129 EGFR-TKI-naive patienter med stadium IIIB eller IV lungeadenokarcinom med EGFR-mutationer. Patienterne blev indrullet til førstelinjebehandling (N = 61) eller andenlinjebehandling (N = 68) (dvs. efter svigt af 1 tidligere kemoterapiregime). Hos 61 patienter, som fik førstelinjebehandling, var den verificerede objektive responsrate (ORR) 65,6 %, og sygdomskontrolraten (*disease control rate*, DCR) var 86,9 % ved en uafhængig vurdering. Den mediane PFS var 12,0 måneder ved en uafhængig vurdering. Virkningen var lige så god i gruppen af patienter, der tidligere havde fået kemoterapi (N= 68; ORR 57,4 %; median PFS ved en uafhængig vurdering efter 8 måneder). Den opdaterede mediane OS for førstelinjebehandling og andenlinjebehandling var henholdsvis 31,7 måneder og 23,6 måneder.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 er et randomiseret, globalt, åbent fase IIb-forsøg, der har til formål at undersøge virkningen og sikkerheden ved Giotrif som førstelinjebehandling hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk lunge-karcinom (stadie IIIB eller IV) med EGFR-mutationer. Patienterne blev screenet for tilstedeværelse af aktiverende EGFR-mutationer (Del 19 og/eller L858R) ved hjælp af TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Patienterne (N = 319) blev randomiseret (1:1) til at få oral Giotrif 40 mg én gang daglig (N = 160) eller oral gefitinib 250 mg én gang daglig (N = 159). Randomiseringen var stratificeret i henhold til EGFR-mutationsstatus (Del 19, L858R) og tilstedeværelse af hjernemetastaser (ja; nej).

Blandt de randomiserede patienter var 62 % kvinder, gennemsnitsalderen var 63 år, 16 % havde hjernemetastaser, *baseline*-ECOG-performancestatus var 0 (31 %) eller 1 (69 %), 57 % var af asiatisk oprindelse, og 43 % var af ikke-asiatisk oprindelse. Patienterne havde en tumorprøve med en EGFR-mutation, der var kategoriseret som enten exon 19-deletion (58 %) eller exon 21-L858R-substitutioner (42 %).

De primære endepunkter omfatter PFS ved uafhængig gennemgang og OS. De sekundære endepunkter omfatter ORR og DCR. Giotrif forbedrede signifikant PFS og OS hos EGFR-mutationspositive patienter sammenlignet med gefitinib. Effektresultaterne er opsummeret i Tabel 9.

Tabel 9: Effekteresultater for Giotrif vs. gefitinib (LUX-Lung 7) på grundlag af den primære analyse fra august 2015.

	Giotrif (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Hazard ratio/ Oddsratio (95 %-CI) p-værdi²
Median PFS (måneder), samlet forsøgspopulation	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-måneders PFS	27 %	15 %	
24-måneders PFS	18 %	8 %	
Median OS (måneder)¹, samlet forsøgspopulation	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
I live efter 18 mdr.	71 %	67 %	
I live efter 24 mdr.	61 %	51 %	
Objektiv responsrate (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ OS-resultater baseret på den primære OS-analyse pr. april 2016 med hændelsesrater på hhv. 109 (68,1 %) og 117 (73,6 %) i Giotrif- og gefitinib-grupperne

² p-værdi for PFS/OS baseret på stratificeret log-rank-test; p-værdi for objektiv responsrate baseret på stratificeret logistisk regression

³ CR = komplet respons; PR = partielt respons

Hazard ratio for PFS for patienter med Del 19-mutationer og L858R-mutationer var hhv. 0,76 (95 %-CI [0,55; 1,06]; p = 0,1071) og 0,71 (95 %-CI [0,47; 1,06]; p = 0,0856) for afatinib vs. gefitinib.

Analyse af GIOTRIFs virkning hos EGFR TKI-naive patienter med tumorer, der indeholder ikke-almindelige EGFR-mutationer (LUX-Lung 2, -3 og -6)

I tre kliniske studier af GIOTRIF med prospektiv tumor-genotyping (fase III-studierne LUX Lung 3 og -6, og fase II-enkeltgruppestudiet LUX-Lung 2) blev der udført en analyse af data fra i alt 75 TKI-naive patienter med fremskredne (trin IIIb-IV) lungeadenokarcinomer, der indeholdt ikke-almindelige EGFR-mutationer, der blev defineret som alle andre mutationer end Del 19- og L858R-mutationer. Patienterne blev behandlet med GIOTRIF 40 mg (alle tre studier) eller 50 mg (LUX-Lung 2) oralt én gang dagligt.

Hos patienter med tumorer, der indeholdt enten G719X- (N=18), L861Q- (N=16) eller S768I-substitutionsmutation (N=8), var den bekræftede ORR hhv. 72,2 %, 56,3 % og 75,0 %, og den mediane responsvarighed var hhv. 13,2 måneder, 12,9 måneder og 26,3 måneder.

Hos patienter med tumorer, der indeholdt exon 20-indsættelser (N=23) var den bekræftede ORR 8,7 %, og den mediane responsvarighed var 7,1 måneder. Hos patienter med tumorer, der indeholdt *de-novo* T790M-mutationer (N=14) var den bekræftede ORR 14,3 %, og den mediane responsvarighed var 8,3 måneder.

Giotrif hos patienter med planocellulær NSCLC

Virkingen af og sikkerheden ved Giotrif som andenlinjebehandling hos patienter med fremskreden planocellulær NSCLC blev undersøgt i et randomiseret, åbent, globalt fase 3-studie (LUX-Lung 8). Patienter, der fik mindst 4 cyklusser platinbaseret førstelinjebehandling, blev efterfølgende randomiseret i forholdet 1:1 til 40 mg Giotrif eller 150 mg erlotinib daglig indtil progression. Randomiseringen blev stratificeret efter etnisk oprindelse (østasiatisk *versus* ikke-østasiatisk). Det primære endepunkt var PFS; OS var det vigtigste sekundære endepunkt. Andre sekundære endepunkter var ORR, DCR, ændring i tumorstørrelse og HRQoL.

Af de 795 randomiserede patienter var størstedelen mænd (84 %), hvide (73 %), nuværende eller

tidligere rygere (95 %) med ECOG-performancestatus 1 (67 %) eller ECOG 0 (33 %) ved *baseline*. Andenlinjebehandling med Giotrif medførte signifikant forbedret PFS og OS for patienter med planocellulær NSCLC sammenlignet med erlotinib. Resultaterne for virkning på tidspunktet for den primære analyse af OS på basis af alle randomiserede patienter er opstillet i Figur 2 og Tabel 10.

Tabel 10: Resultater for virkning af Giotrif vs. erlotinib i LUX-Lung 8 baseret på den primære analyse af OS inkluderende alle randomiserede patienter

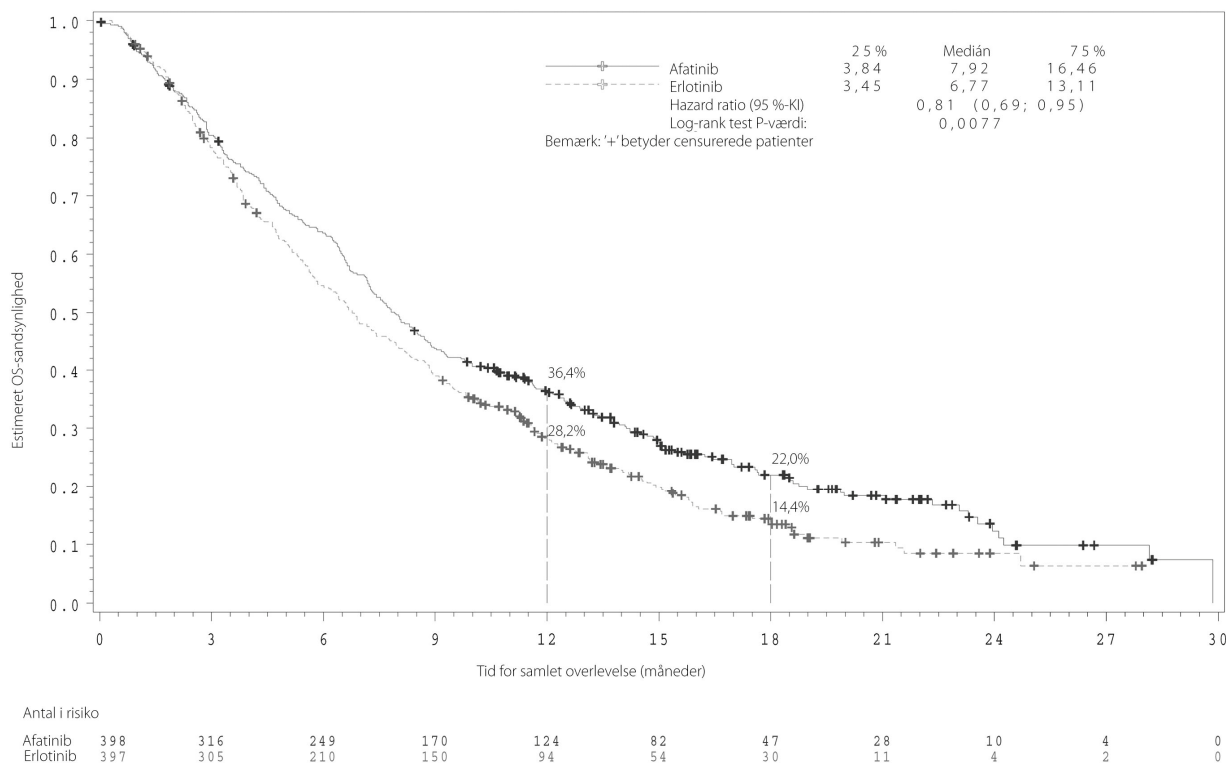
	Giotrif (N = 398)	Erlotinib (n = 397)	Hazard ratio/ Oddsratio (95 %-CI)	p-værdi²
PFS Måneder (median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69-0,96)	0,0103
OS Måneder (median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69-0,95)	0,0077
I live efter 12 mdr.	36,4 %	28,2 %		
I live efter 18 mdr.	22,0 %	14,4 %		
Objektiv responsrate (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98-4,32)	0,0551
Responsvarighed Måneder (median)	7,29	3,71		

¹ CR = komplet respons, PR = partielt respons

² p-værdien for PFS/OS baseret på stratificeret log-rank-test; p-værdi for objektiv responsrate baseret på logistisk regression

Den samlede *hazard* ratio for overlevelse var 0,68 (95 % CI: 0,55-0,85) for patienter under 65 år og 0,95 (95 % CI: 0,76-1,19) for patienter på 65 år og derover.

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



PFS-fordelen blev ledsaget af forbedring i sygdomsrelaterede symptomer og forlængelse af tid til forværring (se Tabel 11).

Tabel 11: Resultater for Giotrif vs. erlotinib for symptomer i LUX-Lung 8-studiet (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Hoste	Dyspnø	Smerter
Andel af patienter, der oplevede forbedring^{a, c}	43 % vs. 35 %; p = 0,0294	51 % vs. 44 %; p = 0,0605	40 % vs. 39 %; p = 0,7752
Forlængelse af tid til forværring (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 værdier for Giotrif vs. erlotinib, p-værdi baseret på logistisk regression

^b p-værdi for tid til forværring baseret på stratificeret log-rank test

^c p-værdier blev ikke justeret for multiplicitet

Virkingen ved EGFR-negative tumorer er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dette lægemiddel i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen NSCLC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ved oral administration af Giotrif blev C_{\max} for afatinib set efter ca. 2 til 5 timer. C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ blev øget lidt mere end proportionalt i dosisintervallet fra 20 mg til 50 mg Giotrif. Den systemiske eksponering for afatinib blev reduceret med 50 % (C_{\max}) og 39 % ($AUC_{0-\infty}$), når afatinib blev givet sammen med et måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med administration i fastende tilstand. Populationsfarmakokinetiske data fra kliniske forsøg med forskellige tumorformer viste et gennemsnitligt fald i $AUC_{\tau,ss}$ på 26 % ved fødeindtagelse inden for 3 timer før eller 1 time efter indtagelse af Giotrif. Fødeindtagelse skal derfor undgås i mindst 3 timer før og mindst 1 time efter indtagelse af Giotrif (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fordeling

In vitro bindes ca. 95 % af afatinib til humane plasmaproteiner. Afatinib binder til proteiner, både ikke-kovalent (traditionel proteinbinding) og kovalent.

Biotransformation

Enzymkatalyserede metaboliske reaktioner spiller en ubetydelig rolle for afatinib *in vivo*. De væsentligste cirkulerende afatinibmetabolitter var kovalente addukter med proteiner.

Elimination

Hos mennesker udskilles afatinib primært via fæces. Efter oral administration af en opløsning med 15 mg afatinib blev 85,4 % af dosis genfundet i fæces og 4,3 % i urinen. Uomdannet lægemiddelstof (afatinib) udgjorde 88 % af den genfundne dosis. Afatinibs effektive halveringstid er ca. 37 timer. *Steady state* plasmakoncentrationer af afatinib blev således nået inden for 8 dage ved gentagen dosering, og det medførte en akkumulering på 2,77 gange ($AUC_{0-\infty}$) og 2,11 gange (C_{\max}). Hos patienter, der blev behandlet med afatinib i over 6 måneder, vurderedes den terminale halveringstid at være 344 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Under 5 % af en enkeltdosis afatinib udskilles via nyrene. Eksponeringen for afatinib hos patienter med nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med eksponeringen hos raske forsøgspersoner efter administration af en enkeltdosis på 40 mg Giotrif. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($n = 8$; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² iht. MDRD-formlen (Modification of Diet in Renal Disease) havde en eksponering på 101 % (C_{\max}) og 122 % (AUC_{0-tz}) i forhold til de raske forsøgspersoner. Patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n = 8$; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² iht. MDRD-formlen) havde en eksponering på 122 % (C_{\max}) og 150 % (AUC_{0-tz}) i forhold til de raske forsøgspersoner. På grundlag af dette forsøg og populationsfarmakokinetiske data fra kliniske forsøg ved forskellige typer tumorer er det påvist, at justering af startdosen hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) ikke er nødvendig, mens patienter med svært nedsat nyrefunktion bør overvåges (se "Populationsfarmakokinetisk analyse hos særlige populationer" nedenfor og pkt. 4.2). Giotrif er ikke undersøgt hos patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller patienter i dialyse.

Nedsat leverfunktion

Afatinib elimineres primært via udskillelse i galde/fæces. Personer med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion havde samme eksponering som raske frivillige forsøgspersoner efter en enkeltdosis på 50 mg Giotrif. Dette er foreneligt med populationsfarmakokinetiske data fra kliniske forsøg med forskellige tumorformer (se "Populationsfarmakokinetisk analyse hos særlige populationer" nedenfor). Det synes ikke at være nødvendigt at justere startdosis til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Afatinibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos personer med svær (Child-Pugh C) leverdysfunktion (se pkt. 4.4).

Populationsfarmakokinetisk analyse hos særlige populationer

Der er udført en populationsfarmakokinetisk analyse af 927 kræftpatienter (764 med NSCLC), der fik Giotrif monoterapi. Det blev ikke anset for nødvendigt at justere startdosis for nogen af nedenstående undersøgte kovariater.

Alder

Der blev ikke set nogen signifikant indvirkning af alder (interval: 28-87 år) på afatinibs farmakokinetik.

Legemsvægt

Plasmaeksposeringen ($AUC_{\tau,ss}$) blev øget med 26 % hos en patient på 42 kg (2,5-percentilen) og reduceret med 22 % hos en patient på 95 kg (97,5-percentilen) sammenlignet med en patient på 62 kg (den mediane legemsvægt for patienterne i den samlede patientpopulation).

Køn

Kvindelige patienter havde en 15 % højere plasmaeksposering ($AUC_{\tau,ss}$, korrigeret for legemsvægt) end mandlige patienter.

Etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analyse, der omfattede asiatiske, hvide og sorte patienter, viste, at etnisk oprindelse ikke havde nogen indvirkning på afatinibs farmakokinetik. Der forelå begrænsede data vedrørende sorte patienter.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for afatinib blev moderat øget i takt med nedsat kreatininclearance (CrCL, beregnet i henhold til Cockcroft-Gault-formlen), dvs. hos en patient med en CrCL på 60 ml/min eller 30 ml/min blev eksponeringen ($AUC_{\tau,ss}$) for afatinib øget med henholdsvis 13 % og 42 %, og hos en patient med en CrCL på 90 ml/min eller 120 ml/min blev eksponeringen reduceret med henholdsvis 6 % og 20 %, sammenlignet med en patient med en CrCL på 79 ml/min (median CrCL for patienter i den samlede, analyserede patientpopulation).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion, påvist ved unormale leverfunktionsværdier, var der ikke korrelation med nogen signifikant ændring i eksponeringen for afatinib. Der forelå begrænsede data vedrørende moderat og svært nedsat leverfunktion.

Andre patientkarakteristika/indre faktorer

Andre påviste patientkarakteristika/indre faktorer med en signifikant indvirkning på eksponeringen for afatinib var: ECOG-funktionsstatus, niveauet af laktatdehydrogenase og basisk fosfatase samt total-protein. De individuelle effektstørrelser for disse kovariater blev ikke anset for klinisk relevante. Tobaksanamnese, alkoholforbrug (begrænsede data) eller tilstedeværelse af levermetastaser havde ingen signifikant indvirkning på afatinibs farmakokinetik.

Andre oplysninger om lægemiddelinteraktioner

Interaktioner med transportsystemer for lægemiddeloptagelse

In vitro data tydede på, at lægemiddelinteraktioner med afatinib som følge af hæmning af transportørerne OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 og OCT3 kan anses for usandsynlige.

Interaktioner med CYP-enzymmer

Hos mennesker er det blevet vist, at enzymkatalyserede metaboliske reaktioner spiller en ubetydelig rolle for metaboliseringen af afatinib. Cirka 2 % af afatinibdosis blev metaboliseret af FMO3, og CYP3A4-afhængig N-demetylering kunne ikke påvises kvantitativt. Afatinib er ikke en hæmmer eller en induktor af CYP-enzymmer. Derfor er det usandsynligt, at Giotrif interagerer med andre lægemidler, der modulerer eller metaboliseres af CYP-enzymmer.

Virkning af UDP-glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-hæmning på afatinib

In vitro data tydede på, at lægemiddelinteraktioner med afatinib som følge af hæmning af UGT1A1 er usandsynlige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Oral administration af enkeltdoser til mus og rotter tydede på, at afatinib har et lavt, akut toksisk potentiale. I studier med gentagne orale doser i op til 26 uger til rotter eller 52 uger til minigrise blev de væsentligste virkninger set på huden (hudforandringer, epitelial atrofi og folliculitis hos rotter), i mave-tarm-kanalen (diarré, erosioner i ventriklen og epitelial atrofi hos rotter og minigrise) og i nyrerne (papillær nekrose hos rotter). Afhængigt af fundet forekom disse ændringer ved eksponeringer under, på niveau med eller over klinisk betydende niveauer. Endvidere blev der set farmakodynamisk medieret epitelatrofi i forskellige organer hos begge arter.

Reproduktionstoksicitet

Ud fra virkningsmekanismen har alle EGFR-rettede lægemidler, herunder Giotrif, potentialet til at skade et foster. De studier af embryoføtal udvikling, der er udført med afatinib, viste ingen tegn på teratogenicitet. Den respektive totale systemiske eksponering (AUC) var enten let over (2,2 gange hos rotter) eller under (0,3 gange hos kaniner) sammenlignet med niveauet hos patienterne.

Radioaktivt mærket afatinib givet oralt til rotter dag 11 i ammeperioden blev udskilt i mælk.

Et fertilitetsstudie med hanrotter og hunrotter med administration af op til den højeste tålte dosis viste ingen signifikant indvirkning på fertiliteten. Den totale systemiske eksponering (AUC₀₋₂₄) hos hanrotter og hunrotter var på niveau med eller under den eksponering, der blev set hos patienter (henholdsvis 1,3 gange og 0,51 gange).

Et rottestudie med administration af op til de højeste tålte doser viste ingen signifikant indvirkning på præ/postnatal udvikling. Den højeste totale systemiske eksponering (AUC₀₋₂₄) hos hunrotter var mindre end den, der blev set hos patienter (0,23 gange).

Fototoksicitet

En *in vitro* 3T3-test viste, at afatinib potentielt kan være fototoksisk.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med Giotrif.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Kolloid vandfri silica (E551)
Crospovidon (type A)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)

Giotrif 30, 40 og 50 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Polysorbat 80 (E433)

Indigotin-aluminium lake (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforeret enkelt-dosis-blisterkort af PVC/PVDC. Hvert blisterkort indeholder 7 x 1 filmovertrukne tabletter og er pakket i en lamineret foliepose sammen med en pose tørremiddel. Pakningsstørrelser på 7 x 1, 14 x 1 eller 28 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. september 2013

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsforanstaltninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON (FOLDEÆSKE TIL BLISTER til 20 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Giotrif 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEPOSE til 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFORERET BLISTER til 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 20 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON (FOLDEÆSKE TIL BLISTER til 30 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Giotrif 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEPOSE til 30 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFORERET BLISTER til 30 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 30 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON (FOLDEÆSKE TIL BLISTER til 40 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Giotrif 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEPOSE til 40 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFORERET BLISTER til 40 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 40 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON (FOLDEÆSKE TIL BLISTER til 50 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg afatinib (som dimaleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Giotrif 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEPOSE til 50 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter
afatinib

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

Boehringer Ingelheim (logo)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFORERET BLISTER til 50 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Giotrif 50 mg tabletter
afatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter afatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif
3. Sådan skal du tage Giotrif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Giotrif er et lægemiddel, der indeholder det virksomme stof afatinib. Det virker ved at blokere aktiviteten af en gruppe proteiner, der kaldes for ErbB-familien (inklusive EGFR [epidermal vækstfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteiner medvirker til, at kræftceller kan vokse og sprede sig. Proteinerne kan påvirkes af ændringer (mutationer) i de gener, der producerer dem. Dette lægemiddel kan hæmme vækst og spredning af kræftceller ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges alene til at behandle voksne patienter med en bestemt type lungekræft (ikke-småcellet lungekræft):

- der er kendetegnet ved en ændring (mutation) i det gen, der koder for stoffet EGFR. Lægen kan ordinere Giotrif til dig som din første behandling, eller hvis tidligere behandling med kemoterapi har været utilstrækkelig.
- af pladecelle-type, hvis tidligere kemoterapi har været utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif

Tag ikke Giotrif

- hvis du er allergisk over for afatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Giotrif (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du er kvinde, hvis du vejer under 50 kg, eller hvis du har problemer med nyrerne. Hvis du opfylder et eller flere af disse kriterier, skal lægen måske kontrollere dig oftere, da bivirkningerne kan være mere udtalte.
- hvis du har eller har haft inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (interstitiel lungesygdom).
- hvis du har problemer med leveren. Lægen skal måske tage blodprøver for at undersøge din leverfunktion. Behandling med Giotrif anbefales ikke, hvis du har en svær leversygdom.
- hvis du har eller har haft problemer med øjnene, som f.eks. meget tørre øjne, inflammation i hornhinden (det transparente ydre lag af øjet) eller sår på den ydre del af øjet, eller hvis du bruger kontaktlinser.
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet. Lægen skal måske kontrollere dig oftere.

Når du tager dette lægemiddel, skal du kontakte lægen med det samme:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré ved de første tegn.
- hvis du får et udslæt på huden. Det er vigtigt at behandle et hududslæt tidligt i forløbet.
- hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber. Dette kan være symptomer på inflammation i lungerne (interstitiel lungesygdom), og det kan være livsfarligt.
- hvis du har svære smerter i mave eller tarm, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, eller hvis din mave føles fast eller oppustet, da de kan være symptomer på en rift i mave- eller tarmvæggen ('mave-tarm-perforation'). Du bør også fortælle det til lægen, hvis du tidligere har haft sår i mave-tarm-kanalen eller divertikulær sygdom, eller samtidigt bliver behandlet med antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (anvendes til smertelindring og mod hævelser) eller steroider (anvendes til betændelse eller allergier), da de kan øge denne risiko.
- hvis du pludselig får røde øjne og ondt i øjet (eller forværring af dette), oplever, at øjnene løber mere i vand eller får uklart syn og/eller lysfølsomhed. Der kan være behov for omgående behandling.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Børn og unge

Giotrif er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Du må ikke give dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Giotrif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også naturlægemidler og medicin købt uden recept.

Især nedenstående lægemidler kan øge indholdet af Giotrif i blodet og dermed risikoen for bivirkninger, hvis du tager dem, før du tager Giotrif. De skal derfor tages så lang tid som muligt fra Giotrif. Dette betyder helst 6 timer (for lægemidler, der tages to gange daglig) eller 12 timer (for lægemidler, der tages en gang daglig) fra, du tager Giotrif.

- Ritonavir, ketoconazol (undtagen i shampoo), itraconazol, erythromycin og nelfinavir og saquinavir, som bruges til at behandle forskellige typer infektioner.
- Verapamil, quinidin og amiodaron, som bruges til at behandle hjertesygdomme.
- Ciclosporin og tacrolimus, som er lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Følgende lægemidler kan gøre, at Giotrif bliver mindre effektivt:

- Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital, som bruges til at behandle epilepsi (kramper).
- Perikon (*Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel mod depression.
- Rifampicin, som er et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose.

Spørg din læge hvis du er usikker på, hvornår du skal tage disse lægemidler.

Giotrif kan øge indholdet af andre lægemidler i blodet, herunder (men ikke begrænset til):

- Sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammation/infektion i tarmen.
- Rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterol.

Du skal tale med lægen, før du tager disse lægemidler sammen med Giotrif.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Giotrif.

Graviditet

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Giotrif. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikre præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 1 måned efter indtagelse af den sidste dosis. Det skyldes, at der kan være en risiko for at skade et ufødt barn.

Hvis du bliver gravid, mens du får Giotrif, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen afgør sammen med dig, om behandlingen skal fortsætte eller ej.

Hvis du planlægger at blive gravid, efter du har taget den sidste dosis af Giotrif, skal du spørge din læge til råds, da din krop muligvis ikke fuldstændigt har udskilt dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Giotrif, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du i forbindelse med behandlingen får bivirkninger, der vedrører dit syn (f.eks. røde øjne og/eller irritation i øjet, tørre øjne, at øjnene løber i vand, lysfølsomhed), eller din evne til at koncentrere dig og reagere påvirkes, anbefales det, at du ikke kører bil eller betjener maskiner, før bivirkningen er væk igen (se punkt 4, Bivirkninger).

Giotrif indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder sukkerstoffet lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Giotrif

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg hver dag.

Lægen kan ændre din dosis (sætte den op eller ned). Det afhænger af, hvordan du tåler dette lægemiddel.

Hvornår skal du tage Giotrif

- Det er vigtigt, at du tager Giotrif uden mad
- Du skal tage Giotrif mindst 1 time før, du spiser noget, eller
- Hvis du allerede har spist, skal du vente mindst 3 timer, før du tager Giotrif.
- Du skal tage Giotrif én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage tabletterne.
- Du må ikke brække tabletten over, tygge den eller knuse den.
- Du skal synke tabletten hel sammen med et glas almindeligt vand.

Giotrif skal tages gennem munden. Hvis du har svært ved at synke tablettene, kan du opløse/opslæmme den i et glas almindeligt vand. Du må ikke bruge andre drikkevarer til dette. Læg tablettene ned i vandet uden at knuse den og rør rundt en gang imellem, indtil tablettene er blevet til meget små korn (i op til 15 minutter). Drik indholdet med det samme. Fyld derefter glasset med vand igen og drik det, så du er sikker på, at du har fået al medicinen.

Hvis du ikke kan synke og har en sonde, foreslår lægen måske, at du får lægemidlet gennem sonden.

Hvis du har taget for meget Giotrif

Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme. Du får måske mere udtalte bivirkninger, og lægen afbryder måske behandlingen og giver dig hensigtsmæssig behandling.

Hvis du har glemt at tage Giotrif

- Hvis din næste planlagte dosis er om mere end 8 timer, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis din næste planlagte dosis er inden for 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og i stedet tage den næste dosis på det tidspunkt, du plejer. Derefter skal du fortsætte med at tage dine tabletter på faste tidspunkter, ligesom du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid i stedet for én tablet) som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Giotrif

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, før du har talt med lægen. Det er vigtigt at tage det hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis ikke du tager Giotrif som foreskrevet af lægen, begynder din kræft måske at vokse igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogle af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt nedenfor, skal du kontakte lægen snarest muligt. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at afbryde behandlingen og nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen:

- **Diarré** (meget almindeligt, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Diarré, der varer over 2 dage, eller svær diarré kan medføre væsketab (almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), lavt kalium i blodet (almindeligt) og forværring af nyrefunktionen (almindeligt). Diarré kan behandles. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og kontakte lægen med det samme. Du skal starte en passende behandling mod diarré så hurtigt som muligt. Du skal have medicin mod diarré liggende, før du begynder at tage Giotrif.
- **Hududslæt** (meget almindeligt)
Det er vigtigt at behandle udslættet tidligt. Hvis du får et udslæt, skal du fortælle det til lægen. Hvis behandlingen mod udslættet ikke virker, og udslættet bliver værre (hvis f.eks. huden skaller af, eller du får blærer på huden), skal du straks fortælle det til lægen, da din læge kan beslutte at stoppe din behandling med Giotrif. Der kan komme et udslæt, eller et udslæt kan blive værre, på hudområder, der bliver udsat for sollys. Solbeskyttelse med dækkende beklædning og solcreme anbefales.

- **Inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne** (ikke almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) kaldes for “interstitiel lungesygdom”
Hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber, skal du fortælle det til lægen med det samme.
- **Irritation eller inflammation i øjnene**
Der kan forekomme irritation eller inflammation i øjnene (inflammation i bindehinden/samtidig inflammation i hornhinden og bindehinden er almindeligt, inflammation i hornhinden er ikke almindeligt). Hvis du pludselig får symptomer fra øjnene, som f.eks. smerter, røde eller tørre øjne, eller hvis sådanne symptomer bliver værre, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, skal du kontakte lægen snarest muligt.

Følgende andre bivirkninger er også blevet rapporteret:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Sår og irritation i munden
- Negleinfektion
- Appetitløshed
- Næseblod
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe
- Tør hud

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ondt i hænder og fødder eller rødme, hævelse eller afskalning af huden på hænder og fødder
- Forhøjede værdier for leverenzymene aspartat-amino-transferase og alanin-amino-transferase i en blodprøve
- Blærebetændelse med en brændende fornemmelse ved vandladning og hyppig og presserende trang til at lade vandet
- Smagsforstyrrelser
- Mavesmerter, problemer med fordøjelsen, halsbrand
- Betændelse eller irritation i læberne
- Vægttab
- Løbenæse
- Muskelkramper
- Feber
- Negleproblemer

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Fremkomst af en rift i mave- eller tarmvæggen (mave-tarm-perforation)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Svær blisterdannelse eller afskalning af huden (der kan være tegn på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, folieposen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Giotrif indeholder:

- Aktivt stof: afatinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg afatinib (som dimaleat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloid vandfri silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titandioxid (E171), talcum (E553b), polysorbat 80 (E433).

Udseende og pakningsstørrelser

Giotrif 20 mg filmovertrukne tabletter er hvide til gullige og runde. De er præget med koden "T20" på den ene side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den anden side.

Giotrif filmovertrukne tabletter findes i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerede enkeltdosis-blisterkort. Hvert blisterkort indeholder 7 x 1 filmovertrukne tabletter og er pakket i en foliepose sammen med en pose tørremiddel, som ikke må sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter afatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif
3. Sådan skal du tage Giotrif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Giotrif er et lægemiddel, der indeholder det virksomme stof afatinib. Det virker ved at blokere aktiviteten af en gruppe proteiner, der kaldes for ErbB-familien (inklusive EGFR [epidermal vækstfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteiner medvirker til, at kræftceller kan vokse og sprede sig. Proteinerne kan påvirkes af ændringer (mutationer) i de gener, der producerer dem. Dette lægemiddel kan hæmme vækst og spredning af kræftceller ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges alene til at behandle voksne patienter med en bestemt type lungekræft (ikke-småcellet lungekræft):

- der er kendetegnet ved en ændring (mutation) i det gen, der koder for stoffet EGFR. Lægen kan ordinere Giotrif til dig som din første behandling, eller hvis tidligere behandling med kemoterapi har været utilstrækkelig.
- af pladecelle-type, hvis tidligere kemoterapi har været utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif

Tag ikke Giotrif

- hvis du er allergisk over for afatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Giotrif (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du er kvinde, hvis du vejer under 50 kg, eller hvis du har problemer med nyrerne. Hvis du opfylder et eller flere af disse kriterier, skal lægen måske kontrollere dig oftere, da bivirkningerne kan være mere udtalte.
- hvis du har eller har haft inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (interstitiel lungesygdom).
- hvis du har problemer med leveren. Lægen skal måske tage blodprøver for at undersøge din leverfunktion. Behandling med Giotrif anbefales ikke, hvis du har en svær leversygdom.
- hvis du har eller har haft problemer med øjnene, som f.eks. meget tørre øjne, inflammation i hornhinden (det transparente ydre lag af øjet) eller sår på den ydre del af øjet, eller hvis du bruger kontaktlinser.
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet. Lægen skal måske kontrollere dig oftere.

Når du tager dette lægemiddel, skal du kontakte lægen med det samme:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré ved de første tegn.
- hvis du får et udslæt på huden. Det er vigtigt at behandle et hududslæt tidligt i forløbet.
- hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber. Dette kan være symptomer på inflammation i lungerne (interstitiel lungesygdom), og det kan være livsfarligt.
- hvis du har svære smerter i mave eller tarm, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, eller hvis din mave føles fast eller oppustet, da de kan være symptomer på en rift i mave- eller tarmvæggen ('mave-tarm-perforation'). Du bør også fortælle det til lægen, hvis du tidligere har haft sår i mave-tarm-kanalen eller divertikulær sygdom, eller samtidigt bliver behandlet med antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (anvendes til smertelindring og mod hævelser) eller steroider (anvendes til betændelse eller allergier), da de kan øge denne risiko.
- hvis du pludselig får røde øjne og ondt i øjet (eller forværring af dette), oplever, at øjnene løber mere i vand eller får uklart syn og/eller lysfølsomhed. Der kan være behov for omgående behandling.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Børn og unge

Giotrif er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Du må ikke give dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Giotrif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også naturlægemidler og medicin købt uden recept.

Især nedenstående lægemidler kan øge indholdet af Giotrif i blodet og dermed risikoen for bivirkninger, hvis du tager dem, før du tager Giotrif. De skal derfor tages så lang tid som muligt fra Giotrif. Dette betyder helst 6 timer (for lægemidler, der tages to gange daglig) eller 12 timer (for lægemidler, der tages en gang daglig) fra, du tager Giotrif.

- Ritonavir, ketoconazol (undtagen i shampoo), itraconazol, erythromycin og nelfinavir og saquinavir, som bruges til at behandle forskellige typer infektioner.
- Verapamil, quinidin og amiodaron, som bruges til at behandle hjertesygdomme.
- Ciclosporin og tacrolimus, som er lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Følgende lægemidler kan gøre, at Giotrif bliver mindre effektivt:

- Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital, som bruges til at behandle epilepsi (kramper).
- Perikon (*Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel mod depression.
- Rifampicin, som er et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose.

Spørg din læge hvis du er usikker på, hvornår du skal tage disse lægemidler.

Giotrif kan øge indholdet af andre lægemidler i blodet, herunder (men ikke begrænset til):

- Sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammation/infektion i tarmen.
- Rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterol.

Du skal tale med lægen, før du tager disse lægemidler sammen med Giotrif.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Giotrif.

Graviditet

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Giotrif. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikre præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 1 måned efter indtagelse af den sidste dosis. Det skyldes, at der kan være en risiko for at skade et ufødt barn.

Hvis du bliver gravid, mens du får Giotrif, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen afgør sammen med dig, om behandlingen skal fortsætte eller ej.

Hvis du planlægger at blive gravid, efter du har taget den sidste dosis af Giotrif, skal du spørge din læge til råds, da din krop muligvis ikke fuldstændigt har udskilt dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Giotrif, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du i forbindelse med behandlingen får bivirkninger, der vedrører dit syn (f.eks. røde øjne og/eller irritation i øjet, tørre øjne, at øjnene løber i vand, lysfølsomhed), eller din evne til at koncentrere dig og reagere påvirkes, anbefales det, at du ikke kører bil eller betjener maskiner, før bivirkningen er væk igen (se punkt 4, Bivirkninger).

Giotrif indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder sukkerstoffet lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Giotrif

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg hver dag.

Lægen kan ændre din dosis (sætte den op eller ned). Det afhænger af, hvordan du tåler dette lægemiddel.

Hvornår skal du tage Giotrif

- Det er vigtigt, at du tager Giotrif uden mad
- Du skal tage Giotrif mindst 1 time før, du spiser noget, eller
- Hvis du allerede har spist, skal du vente mindst 3 timer, før du tager Giotrif.
- Du skal tage Giotrif én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage tabletterne.
- Du må ikke brække tabletten over, tygge den eller knuse den.
- Du skal synke tabletten hel sammen med et glas almindeligt vand.

Giotrif skal tages gennem munden. Hvis du har svært ved at synke tablettene, kan du opløse/opslæmme den i et glas almindeligt vand. Du må ikke bruge andre drikkevarer til dette. Læg tablettene ned i vandet uden at knuse den og rør rundt en gang imellem, indtil tablettene er blevet til meget små korn (i op til 15 minutter). Drik indholdet med det samme. Fyld derefter glasset med vand igen og drik det, så du er sikker på, at du har fået al medicinen.

Hvis du ikke kan synke og har en sonde, foreslår lægen måske, at du får lægemidlet gennem sonden.

Hvis du har taget for meget Giotrif

Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme. Du får måske mere udtalte bivirkninger, og lægen afbryder måske behandlingen og giver dig hensigtsmæssig behandling.

Hvis du har glemt at tage Giotrif

- Hvis din næste planlagte dosis er om mere end 8 timer, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis din næste planlagte dosis er inden for 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og i stedet tage den næste dosis på det tidspunkt, du plejer. Derefter skal du fortsætte med at tage dine tabletter på faste tidspunkter, ligesom du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid i stedet for én tablet) som erstatning for en glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Giotrif

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, før du har talt med lægen. Det er vigtigt at tage det hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis ikke du tager Giotrif som foreskrevet af lægen, begynder din kræft måske at vokse igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogle af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt nedenfor, skal du kontakte lægen snarest muligt. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at afbryde behandlingen og nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen:

- **Diarré** (meget almindeligt, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Diarré, der varer over 2 dage, eller svær diarré kan medføre væsketab (almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), lavt kalium i blodet (almindeligt) og forværring af nyrefunktionen (almindeligt). Diarré kan behandles. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og kontakte lægen med det samme. Du skal starte en passende behandling mod diarré så hurtigt som muligt. Du skal have medicin mod diarré liggende, før du begynder at tage Giotrif.
- **Hududslæt** (meget almindeligt)
Det er vigtigt at behandle udslættet tidligt. Hvis du får et udslæt, skal du fortælle det til lægen. Hvis behandlingen mod udslættet ikke virker, og udslættet bliver værre (hvis f.eks. huden skaller af, eller du får blærer på huden), skal du straks fortælle det til lægen, da din læge kan beslutte at stoppe din behandling med Giotrif. Der kan komme et udslæt, eller et udslæt kan blive værre, på hudområder, der bliver udsat for sollys. Solbeskyttelse med dækkende beklædning og solcreme anbefales.

- **Inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne** (ikke almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) kaldes for “interstitiel lungesygdom”
Hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber, skal du fortælle det til lægen med det samme.
- **Irritation eller inflammation i øjnene**
Der kan forekomme irritation eller inflammation i øjnene (inflammation i bindehinden/samtidig inflammation i hornhinden og bindehinden er almindeligt, inflammation i hornhinden er ikke almindeligt). Hvis du pludselig får symptomer fra øjnene, som f.eks. smerter, røde eller tørre øjne, eller hvis sådanne symptomer bliver værre, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, skal du kontakte lægen snarest muligt.

Følgende andre bivirkninger er også blevet rapporteret:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Sår og irritation i munden
- Negleinfektion
- Appetitløshed
- Næseblod
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe
- Tør hud

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ondt i hænder og fødder eller rødme, hævelse eller afskalning af huden på hænder og fødder
- Forhøjede værdier for leverenzymene aspartat-amino-transferase og alanin-amino-transferase i en blodprøve
- Blærebetændelse med en brændende fornemmelse ved vandladning og hyppig og presserende trang til at lade vandet
- Smagsforstyrrelser
- Mavesmerter, problemer med fordøjelsen, halsbrand
- Betændelse eller irritation i læberne
- Vægttab
- Løbenæse
- Muskelkramper
- Feber
- Negleproblemer

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Fremkomst af en rift i mave- eller tarmvæggen (mave-tarm-perforation)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Svær blisterdannelse eller afskalning af huden (der kan være tegn på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, folieposen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Giotrif indeholder:

- Aktivt stof: afatinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg afatinib (som dimaleat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloid vandfri silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titandioxid (E171), talcum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigotin (E132) –aluminium lake.

Udseende og pakningsstørrelser

Giotrif 30 mg filmovertrukne tabletter er mørkeblå og runde. De er præget med koden "T30" på den ene side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den anden side.

Giotrif filmovertrukne tabletter findes i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerede enkeltdosis-blisterkort. Hvert blisterkort indeholder 7 x 1 filmovertrukne tabletter og er pakket i en foliepose sammen med en pose tørremiddel, som ikke må sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter afatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif
3. Sådan skal du tage Giotrif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Giotrif er et lægemiddel, der indeholder det virksomme stof afatinib. Det virker ved at blokere aktiviteten af en gruppe proteiner, der kaldes for ErbB-familien (inklusive EGFR [epidermal vækstfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteiner medvirker til, at kræftceller kan vokse og sprede sig. Proteinerne kan påvirkes af ændringer (mutationer) i de gener, der producerer dem. Dette lægemiddel kan hæmme vækst og spredning af kræftceller ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges alene til at behandle voksne patienter med en bestemt type lungekræft (ikke-småcellet lungekræft):

- der er kendetegnet ved en ændring (mutation) i det gen, der koder for stoffet EGFR. Lægen kan ordinere Giotrif til dig som din første behandling, eller hvis tidligere behandling med kemoterapi har været utilstrækkelig.
- af pladecelle-type, hvis tidligere kemoterapi har været utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif

Tag ikke Giotrif

- hvis du er allergisk over for afatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Giotrif (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du er kvinde, hvis du vejer under 50 kg, eller hvis du har problemer med nyrerne. Hvis du opfylder et eller flere af disse kriterier, skal lægen måske kontrollere dig oftere, da bivirkningerne kan være mere udtalte.
- hvis du har eller har haft inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (interstitiel lungesygdom).
- hvis du har problemer med leveren. Lægen skal måske tage blodprøver for at undersøge din leverfunktion. Behandling med Giotrif anbefales ikke, hvis du har en svær leversygdom.
- hvis du har eller har haft problemer med øjnene, som f.eks. meget tørre øjne, inflammation i hornhinden (det transparente ydre lag af øjet) eller sår på den ydre del af øjet, eller hvis du bruger kontaktlinser.
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet. Lægen skal måske kontrollere dig oftere.

Når du tager dette lægemiddel, skal du kontakte lægen med det samme:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré ved de første tegn.
- hvis du får et udslæt på huden. Det er vigtigt at behandle et hududslæt tidligt i forløbet.
- hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber. Dette kan være symptomer på inflammation i lungerne (interstitiel lungesygdom), og det kan være livsfarligt.
- hvis du har svære smerter i mave eller tarm, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, eller hvis din mave føles fast eller oppustet, da de kan være symptomer på en rift i mave- eller tarmvæggen ('mave-tarm-perforation'). Du bør også fortælle det til lægen, hvis du tidligere har haft sår i mave-tarm-kanalen eller divertikulær sygdom, eller samtidigt bliver behandlet med antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (anvendes til smertelindring og mod hævelser) eller steroider (anvendes til betændelse eller allergier), da de kan øge denne risiko.
- hvis du pludselig får røde øjne og ondt i øjet (eller forværring af dette), oplever, at øjnene løber mere i vand eller får uklart syn og/eller lysfølsomhed. Der kan være behov for omgående behandling.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Børn og unge

Giotrif er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Du må ikke give dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Giotrif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også naturlægemidler og medicin købt uden recept.

Især nedenstående lægemidler kan øge indholdet af Giotrif i blodet og dermed risikoen for bivirkninger, hvis du tager dem, før du tager Giotrif. De skal derfor tages så lang tid som muligt fra Giotrif. Dette betyder helst 6 timer (for lægemidler, der tages to gange daglig) eller 12 timer (for lægemidler, der tages en gang daglig) fra, du tager Giotrif.

- Ritonavir, ketoconazol (undtagen i shampoo), itraconazol, erythromycin og nelfinavir og saquinavir, som bruges til at behandle forskellige typer infektioner.
- Verapamil, quinidin og amiodaron, som bruges til at behandle hjertesygdomme.
- Ciclosporin og tacrolimus, som er lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Følgende lægemidler kan gøre, at Giotrif bliver mindre effektivt:

- Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital, som bruges til at behandle epilepsi (kramper).
- Perikon (*Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel mod depression.
- Rifampicin, som er et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose.

Spørg din læge hvis du er usikker på, hvornår du skal tage disse lægemidler.

Giotrif kan øge indholdet af andre lægemidler i blodet, herunder (men ikke begrænset til):

- Sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammation/infektion i tarmen.
- Rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterol.

Du skal tale med lægen, før du tager disse lægemidler sammen med Giotrif.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Giotrif.

Graviditet

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Giotrif. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikre præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 1 måned efter indtagelse af den sidste dosis. Det skyldes, at der kan være en risiko for at skade et ufødt barn.

Hvis du bliver gravid, mens du får Giotrif, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen afgør sammen med dig, om behandlingen skal fortsætte eller ej.

Hvis du planlægger at blive gravid, efter du har taget den sidste dosis af Giotrif, skal du spørge din læge til råds, da din krop muligvis ikke fuldstændigt har udskilt dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Giotrif, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du i forbindelse med behandlingen får bivirkninger, der vedrører dit syn (f.eks. røde øjne og/eller irritation i øjet, tørre øjne, at øjnene løber i vand, lysfølsomhed), eller din evne til at koncentrere dig og reagere påvirkes, anbefales det, at du ikke kører bil eller betjener maskiner, før bivirkningen er væk igen (se punkt 4, Bivirkninger).

Giotrif indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder sukkerstoffet lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Giotrif

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg hver dag.

Lægen kan ændre din dosis (sætte den op eller ned). Det afhænger af, hvordan du tåler dette lægemiddel.

Hvornår skal du tage Giotrif

- Det er vigtigt, at du tager Giotrif uden mad
- Du skal tage Giotrif mindst 1 time før, du spiser noget, eller
- Hvis du allerede har spist, skal du vente mindst 3 timer, før du tager Giotrif.
- Du skal tage Giotrif én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage tabletterne.
- Du må ikke brække tabletten over, tygge den eller knuse den.
- Du skal synke tabletten hel sammen med et glas almindeligt vand.

Giotrif skal tages gennem munden. Hvis du har svært ved at synke tabletten, kan du opløse/opslæmme den i et glas almindeligt vand. Du må ikke bruge andre drikkevarer til dette. Læg tabletten ned i vandet uden at knuse den og rør rundt en gang imellem, indtil tabletten er blevet til meget små korn (i op til 15 minutter). Drik indholdet med det samme. Fyld derefter glasset med vand igen og drik det, så du er sikker på, at du har fået al medicinen.

Hvis du ikke kan synke og har en sonde, foreslår lægen måske, at du får lægemidlet gennem sonden.

Hvis du har taget for meget Giotrif

Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme. Du får måske mere udtalte bivirkninger, og lægen afbryder måske behandlingen og giver dig hensigtsmæssig behandling.

Hvis du har glemt at tage Giotrif

- Hvis din næste planlagte dosis er om mere end 8 timer, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis din næste planlagte dosis er inden for 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og i stedet tage den næste dosis på det tidspunkt, du plejer. Derefter skal du fortsætte med at tage dine tabletter på faste tidspunkter, ligesom du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid i stedet for én tablet) som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Giotrif

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, før du har talt med lægen. Det er vigtigt at tage det hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis ikke du tager Giotrif som foreskrevet af lægen, begynder din kræft måske at vokse igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogle af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt nedenfor, skal du kontakte lægen snarest muligt. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at afbryde behandlingen og nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen:

- **Diarré** (meget almindeligt, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Diarré, der varer over 2 dage, eller svær diarré kan medføre væsketab (almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), lavt kalium i blodet (almindeligt) og forværring af nyrefunktionen (almindeligt). Diarré kan behandles. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og kontakte lægen med det samme. Du skal starte en passende behandling mod diarré så hurtigt som muligt. Du skal have medicin mod diarré liggende, før du begynder at tage Giotrif.
- **Hududslæt** (meget almindeligt)
Det er vigtigt at behandle udslættet tidligt. Hvis du får et udslæt, skal du fortælle det til lægen. Hvis behandlingen mod udslættet ikke virker, og udslættet bliver værre (hvis f.eks. huden skaller af, eller du får blærer på huden), skal du straks fortælle det til lægen, da din læge kan beslutte at stoppe din behandling med Giotrif. Der kan komme et udslæt, eller et udslæt kan blive værre, på hudområder, der bliver udsat for sollys. Solbeskyttelse med dækkende beklædning og solcreme anbefales.

- **Inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne** (ikke almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) kaldes for “interstitiel lungesygdom”
Hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber, skal du fortælle det til lægen med det samme.
- **Irritation eller inflammation i øjnene**
Der kan forekomme irritation eller inflammation i øjnene (inflammation i bindehinden/samtidig inflammation i hornhinden og bindehinden er almindeligt, inflammation i hornhinden er ikke almindeligt). Hvis du pludselig får symptomer fra øjnene, som f.eks. smerter, røde eller tørre øjne, eller hvis sådanne symptomer bliver værre, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, skal du kontakte lægen snarest muligt.

Følgende andre bivirkninger er også blevet rapporteret:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Sår og irritation i munden
- Negleinfektion
- Appetitløshed
- Næseblod
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe
- Tør hud

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ondt i hænder og fødder eller rødme, hævelse eller afskalning af huden på hænder og fødder
- Forhøjede værdier for leverenzymene aspartat-amino-transferase og alanin-amino-transferase i en blodprøve
- Blærebetændelse med en brændende fornemmelse ved vandladning og hyppig og presserende trang til at lade vandet
- Smagsforstyrrelser
- Mavesmerter, problemer med fordøjelsen, halsbrand
- Betændelse eller irritation i læberne
- Vægttab
- Løbenæse
- Muskelkramper
- Feber
- Negleproblemer

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Fremkomst af en rift i mave- eller tarmvæggen (mave-tarm-perforation)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Svær blisterdannelse eller afskalning af huden (der kan være tegn på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, folieposen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Giotrif indeholder:

- Aktivt stof: afatinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg afatinib (som dimaleat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloid vandfri silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titandioxid (E171), talcum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigotin (E132) –aluminium lake.

Udseende og pakningsstørrelser

Giotrif 40 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå og runde. De er præget med koden "T40" på den ene side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den anden side.

Giotrif filmovertrukne tabletter findes i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerede enkeltdosis-blisterkort. Hvert blisterkort indeholder 7 x 1 filmovertrukne tabletter og er pakket i en foliepose sammen med en pose tørremiddel, som ikke må sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter afatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif
3. Sådan skal du tage Giotrif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Giotrif er et lægemiddel, der indeholder det virksomme stof afatinib. Det virker ved at blokere aktiviteten af en gruppe proteiner, der kaldes for ErbB-familien (inklusive EGFR [epidermal vækstfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Disse proteiner medvirker til, at kræftceller kan vokse og sprede sig. Proteinerne kan påvirkes af ændringer (mutationer) i de gener, der producerer dem. Dette lægemiddel kan hæmme vækst og spredning af kræftceller ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges alene til at behandle voksne patienter med en bestemt type lungekræft (ikke-småcellet lungekræft):

- der er kendetegnet ved en ændring (mutation) i det gen, der koder for stoffet EGFR. Lægen kan ordinere Giotrif til dig som din første behandling, eller hvis tidligere behandling med kemoterapi har været utilstrækkelig.
- af pladecelle-type, hvis tidligere kemoterapi har været utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Giotrif

Tag ikke Giotrif

- hvis du er allergisk over for afatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Giotrif (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du er kvinde, hvis du vejer under 50 kg, eller hvis du har problemer med nyrerne. Hvis du opfylder et eller flere af disse kriterier, skal lægen måske kontrollere dig oftere, da bivirkningerne kan være mere udtalte.
- hvis du har eller har haft inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (interstitiel lungesygdom).
- hvis du har problemer med leveren. Lægen skal måske tage blodprøver for at undersøge din leverfunktion. Behandling med Giotrif anbefales ikke, hvis du har en svær leversygdom.
- hvis du har eller har haft problemer med øjnene, som f.eks. meget tørre øjne, inflammation i hornhinden (det transparente ydre lag af øjet) eller sår på den ydre del af øjet, eller hvis du bruger kontaktlinser.
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet. Lægen skal måske kontrollere dig oftere.

Når du tager dette lægemiddel, skal du kontakte lægen med det samme:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré ved de første tegn.
- hvis du får et udslæt på huden. Det er vigtigt at behandle et hududslæt tidligt i forløbet.
- hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber. Dette kan være symptomer på inflammation i lungerne (interstitiel lungesygdom), og det kan være livsfarligt.
- hvis du har svære smerter i mave eller tarm, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, eller hvis din mave føles fast eller oppustet, da de kan være symptomer på en rift i mave- eller tarmvæggen ('mave-tarm-perforation'). Du bør også fortælle det til lægen, hvis du tidligere har haft sår i mave-tarm-kanalen eller divertikulær sygdom, eller samtidigt bliver behandlet med antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (anvendes til smertelindring og mod hævelser) eller steroider (anvendes til betændelse eller allergier), da de kan øge denne risiko.
- hvis du pludselig får røde øjne og ondt i øjet (eller forværring af dette), oplever, at øjnene løber mere i vand eller får uklart syn og/eller lysfølsomhed. Der kan være behov for omgående behandling.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Børn og unge

Giotrif er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Du må ikke give dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Giotrif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også naturlægemidler og medicin købt uden recept.

Især nedenstående lægemidler kan øge indholdet af Giotrif i blodet og dermed risikoen for bivirkninger, hvis du tager dem, før du tager Giotrif. De skal derfor tages så lang tid som muligt fra Giotrif. Dette betyder helst 6 timer (for lægemidler, der tages to gange daglig) eller 12 timer (for lægemidler, der tages en gang daglig) fra, du tager Giotrif.

- Ritonavir, ketoconazol (undtagen i shampoo), itraconazol, erythromycin og nelfinavir og saquinavir, som bruges til at behandle forskellige typer infektioner.
- Verapamil, quinidin og amiodaron, som bruges til at behandle hjertesygdomme.
- Ciclosporin og tacrolimus, som er lægemidler, der påvirker immunsystemet.

Følgende lægemidler kan gøre, at Giotrif bliver mindre effektivt:

- Carbamazepin, phenytoin og phenobarbital, som bruges til at behandle epilepsi (kramper).
- Perikon (*Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel mod depression.
- Rifampicin, som er et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose.

Spørg din læge hvis du er usikker på, hvornår du skal tage disse lægemidler.

Giotrif kan øge indholdet af andre lægemidler i blodet, herunder (men ikke begrænset til):

- Sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammation/infektion i tarmen.
- Rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterol.

Du skal tale med lægen, før du tager disse lægemidler sammen med Giotrif.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Giotrif.

Graviditet

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Giotrif. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikre præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 1 måned efter indtagelse af den sidste dosis. Det skyldes, at der kan være en risiko for at skade et ufødt barn.

Hvis du bliver gravid, mens du får Giotrif, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen afgør sammen med dig, om behandlingen skal fortsætte eller ej.

Hvis du planlægger at blive gravid, efter du har taget den sidste dosis af Giotrif, skal du spørge din læge til råds, da din krop muligvis ikke fuldstændigt har udskilt dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Giotrif, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du i forbindelse med behandlingen får bivirkninger, der vedrører dit syn (f.eks. røde øjne og/eller irritation i øjet, tørre øjne, at øjnene løber i vand, lysfølsomhed), eller din evne til at koncentrere dig og reagere påvirkes, anbefales det, at du ikke kører bil eller betjener maskiner, før bivirkningen er væk igen (se punkt 4, Bivirkninger).

Giotrif indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder sukkerstoffet lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Giotrif

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg hver dag.

Lægen kan ændre din dosis (sætte den op eller ned). Det afhænger af, hvordan du tåler dette lægemiddel.

Hvornår skal du tage Giotrif

- Det er vigtigt, at du tager Giotrif uden mad
- Du skal tage Giotrif mindst 1 time før, du spiser noget, eller
- Hvis du allerede har spist, skal du vente mindst 3 timer, før du tager Giotrif.
- Du skal tage Giotrif én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det gør det nemmere at huske at tage tabletterne.
- Du må ikke brække tabletten over, tygge den eller knuse den.
- Du skal synke tabletten hel sammen med et glas almindeligt vand.

Giotrif skal tages gennem munden. Hvis du har svært ved at synke tabletten, kan du opløse/opslæmme den i et glas almindeligt vand. Du må ikke bruge andre drikkevarer til dette. Læg tabletten ned i vandet uden at knuse den og rør rundt en gang imellem, indtil tabletten er blevet til meget små korn (i op til 15 minutter). Drik indholdet med det samme. Fyld derefter glasset med vand igen og drik det, så du er sikker på, at du har fået al medicinen.

Hvis du ikke kan synke og har en sonde, foreslår lægen måske, at du får lægemidlet gennem sonden.

Hvis du har taget for meget Giotrif

Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme. Du får måske mere udtalte bivirkninger, og lægen afbryder måske behandlingen og giver dig hensigtsmæssig behandling.

Hvis du har glemt at tage Giotrif

- Hvis din næste planlagte dosis er om mere end 8 timer, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis din næste planlagte dosis er inden for 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og i stedet tage den næste dosis på det tidspunkt, du plejer. Derefter skal du fortsætte med at tage dine tabletter på faste tidspunkter, ligesom du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid i stedet for én tablet) som erstatning for en glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Giotrif

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, før du har talt med lægen. Det er vigtigt at tage det hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis ikke du tager Giotrif som foreskrevet af lægen, begynder din kræft måske at vokse igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogle af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt nedenfor, skal du kontakte lægen snarest muligt. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at afbryde behandlingen og nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen:

- **Diarré** (meget almindeligt, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Diarré, der varer over 2 dage, eller svær diarré kan medføre væsketab (almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), lavt kalium i blodet (almindeligt) og forværring af nyrefunktionen (almindeligt). Diarré kan behandles. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og kontakte lægen med det samme. Du skal starte en passende behandling mod diarré så hurtigt som muligt. Du skal have medicin mod diarré liggende, før du begynder at tage Giotrif.
- **Hududslæt** (meget almindeligt)
Det er vigtigt at behandle udslættet tidligt. Hvis du får et udslæt, skal du fortælle det til lægen. Hvis behandlingen mod udslættet ikke virker, og udslættet bliver værre (hvis f.eks. huden skaller af, eller du får blærer på huden), skal du straks fortælle det til lægen, da din læge kan beslutte at stoppe din behandling med Giotrif. Der kan komme et udslæt, eller et udslæt kan blive værre, på hudområder, der bliver udsat for sollys. Solbeskyttelse med dækkende beklædning og solcreme anbefales.

- **Inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne** (ikke almindeligt, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) kaldes for “interstitiel lungesygdom”
Hvis du får åndenød eller pludselig forværring af åndenød, der måske er ledsaget af hoste eller feber, skal du fortælle det til lægen med det samme.
- **Irritation eller inflammation i øjnene**
Der kan forekomme irritation eller inflammation i øjnene (inflammation i bindehinden/samtidig inflammation i hornhinden og bindehinden er almindeligt, inflammation i hornhinden er ikke almindeligt). Hvis du pludselig får symptomer fra øjnene, som f.eks. smerter, røde eller tørre øjne, eller hvis sådanne symptomer bliver værre, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, skal du kontakte lægen snarest muligt.

Følgende andre bivirkninger er også blevet rapporteret:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Sår og irritation i munden
- Negleinfektion
- Appetitløshed
- Næseblod
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe
- Tør hud

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ondt i hænder og fødder eller rødme, hævelse eller afskalning af huden på hænder og fødder
- Forhøjede værdier for leverenzymene aspartat-amino-transferase og alanin-amino-transferase i en blodprøve
- Blærebetændelse med en brændende fornemmelse ved vandladning og hyppig og presserende trang til at lade vandet
- Smagsforstyrrelser
- Mavesmerter, problemer med fordøjelsen, halsbrand
- Betændelse eller irritation i læberne
- Vægttab
- Løbenæse
- Muskelkramper
- Feber
- Negleproblemer

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Fremkomst af en rift i mave- eller tarmvæggen (mave-tarm-perforation)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Svær blisterdannelse eller afskalning af huden (der kan være tegn på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, folieposen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Giotrif indeholder:

- Aktivt stof: afatinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg afatinib (som dimaleat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), kolloid vandfri silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titandioxid (E171), talcum (E553b), polysorbat 80 (E433), indigotin (E132) –aluminium lake.

Udseende og pakningsstørrelser

Giotrif 50 mg filmovertrukne tabletter er mørkeblå og ovale. De er præget med koden "T50" på den ene side og Boehringer Ingelheim firmalogo på den anden side.

Giotrif filmovertrukne tabletter findes i pakninger med 1, 2 eller 4 perforerede enkeltdosis-blisterkort. Hvert blisterkort indeholder 7 x 1 filmovertrukne tabletter og er pakket i en foliepose sammen med en pose tørremiddel, som ikke må sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.