

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur
GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur
GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur
GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af afatinibi (sem dimaleat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 118 mg af laktósa (sem einhýdrat).

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af afatinibi (sem dimaleat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 176 mg af laktósa (sem einhýdrat).

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af afatinibi (sem dimaleat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 235 mg af laktósa (sem einhýdrat).

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af afatinibi (sem dimaleat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 294 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til gulleit, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrún, ígreipt með kóðanum „T20“ á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkblá, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrún, ígreipt með kóðanum „T30“ á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósblá, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrún, ígreipt með kóðanum „T40“ á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkblá, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, ígreipt með kóðanum „T50“ á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

GIOTRIF sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá

- fullorðnum sjúklingum, sem hafa ekki fengið áður meðferð með húðþekju vaxtarþáttarviðtaka týrósin-kínasa-viðtakahemlum (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) TKI), með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)), sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum og er með virkjandi EGFR stökkbreytingu(m).
- fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum, af flöguþekjutegund, sem versnar meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem eru platínusambönd stendur eða eftir hana (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með GIOTRIF.

Staðfesta skal stöðu EGFR stökkbreytinga áður en meðferð með GIOTRIF er hafin (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring.

Lyfið á að taka án fæðu. Ekki má neyta fæðu að minnsta kosti 3 klst. fyrir og að minnsta kosti 1 klst. eftir töku lyfsins (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Meðferð með GIOTRIF á að halda áfram þangað til sjúkdómurinn versnar eða þangað til sjúklingurinn þolir ekki lengur meðferðina (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).

Skammtaaukning

Íhuga má skammtaaukningu upp í að hámarki 50 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem þola 40 mg/sólarhring upphafsskammt (þ.e. ekki til staðar niðurgangur, húðútbrot, munnbólga og aðrar aukaverkanir af CTCAE stigi > 1) í fyrstu meðferðarlotunni (21 dagur fyrir lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með EGFR-stökkbreytingum og 28 dagar fyrir lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, af flöguþekjutegund). Ekki skal auka skammt hjá sjúklingum ef skammtur hefur áður verið minnkaður. Hámarksskammtur á sólarhring er 50 mg.

Skammtaáðlögun vegna aukaverkana

Hægt er að meðhöndla einkenni aukaverkana með góðum árangri (t.d. verulegan/langvarandi niðurgangur eða aukaverkanir í húð) með því að gera hlé á meðferðinni og minnka skammtinn eða hætta meðferð með GIOTRIF eins og lýst er í töflu 1 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 1: Upplýsingar um skammtaáðlögun vegna aukaverkana

CTCAE ^a Aukaverkanir	Ráðlögð skömmun	
Stig 1 eða stig 2	Ekki hlé ^b	Ekki skammtaáðlögun
Stig 2 (langvarandi ^c eða óbærilegt) eða stig ≥ 3	Gera hlé þangað til stig 0/1 ^b	Hefja meðferð á ný með því að minnka skammt um 10 mg í einu ^d

^a Hugtakaviðmið Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^b Ef til niðurgangs kemur á að taka strax lyf við honum (t.d. loperamið) og halda töku þess áfram ef niðurgangurinn er þrálátur þangað til hægðir hætta að vera lausar.

^c Niðurgangur stendur yfir > 48 klst. og/eða útbrot > 7 daga

^d Ef sjúklingur þolir ekki 20 mg/sólarhring, skal íhuga að stöðva endanlega meðferð með GIOTRIF.

Hafa skal í huga að um millivefslungnasjúkdóm geti verið að ræða ef sjúklingur fær bráð eða

versnandi einkenni frá öndunarfærum og gera hlé á meðferð í slíkum tilvikum á meðan mat fer fram. Ef millivefslungnasjúkdómur greinist skal hætta meðferð með GIOTRIF og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.4).

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist á að taka hann sama dag um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ef hins vegar á að taka næsta skammt innan 8 klst. á að sleppa skammtinum sem gleymdist.

Notkun P-glykóprótein (P-gp) hemla

Ef nauðsynlegt er að taka P-gp hemla á ekki að láta skammtana skarast við gjöf GIOTRIF, þ.e. líða skal eins langur tími á milli töku P-gp hemils og GIOTRIF eins og mögulegt er. Helst eiga að líða 6 klst. (fyrir P-gp hemla sem gefnir eru tvisvar á sólarhring) eða 12 klst. (fyrir P-gp hemla sem gefnir eru einu sinni á sólarhring) á milli töku P-gp hemils og GIOTRIF (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir afatinibi reyndist hafa hækkað hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki þarf að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m²), miðlungsmikið (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m²) eða verulega (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) og breyta skammti GIOTRIF ef hann þolist ekki. Ekki er mælt með GIOTRIF meðferð hjá sjúklingum með eGFR < 15 ml/mín./1,73 m² eða sjúklingum í skilun.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki er marktæk breyting á útsetningu fyrir afatinibi hjá sjúklingum með vægt (Child Pugh A) eða miðlungsmikið (Child Pugh B) skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarástarfsemi. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega (Child Pugh C) skerta lifrarástarfsemi. Ekki er mælt með meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun GIOTRIF á ekki við hjá börnum við ábendingunni lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð.

Meðferð barna eða unglunga með GIOTRIF var ekki studd af klínískri rannsókn sem gerð var hjá börnum með aðra sjúkdóma (sjá kafla 5.1 og 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Þess vegna er ekki mælt með meðferð með lyfinu hjá börnum eða unglungum.

Lyfjagjöf

Lyfið er ætlað til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Ef ekki er hægt að gleypa töflurnar í heilu lagi má leysa þær upp í u.þ.b. 100 ml af vatni án kolsýru. Ekki má nota aðra vökva. Töfluna á að láta í vatnið án þess að mylja hana og hræra síðan öðru hverju í vatninu í allt að 15 mínútur, þangað til hún hefur sundrast í mjög litlar agnir. Drekkja á dreifuna samstundis. Skola á glasið með u.þ.b. 100 ml af vatni sem á einnig að drekka. Dreifuna má einnig gefa um magasondu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir afatinibi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á EGFR stökkbreytingarstöðu

Þegar meta á EGFR stökkbreytingarstöðu hjá sjúklingi er mikilvægt að nota fullgildaða og áreiðanlega aðferð til að forðast falskar neikvæðar eða falskar jákvæðar niðurstöður.

Niðurgangur

Greint hefur verið frá niðurgangi, þ.m.t. svænum niðurgangi, við meðferð með GIOTRIF (sjá kafla 4.8). Niðurgangur getur valdið vessapurð með eða án skertrar nýrnastarfsemi, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur leitt til dauða. Niðurgangur kom venjulega fram innan fyrstu tveggja vikna meðferðar. Þriðja stigs niðurgangur kom oftast fram innan fyrstu 6 vikna meðferðar.

Mikilvægt er að sýna fyrirhyggju við meðferð á niðurgangi með fullnægjandi vökvagjöf ásamt lyfjum við niðurgangi, einkum fyrstu 6 vikur meðferðarinnar og meðferð ætti að hefja um leið og fyrstu merki um niðurgang koma fram. Nota á lyf við niðurgangi (t.d. loperamið) og ef nauðsyn krefur á að auka skammtinn í stærsta ráðlagða skammt. Sjúklingurinn á að hafa lyf við niðurgangi tiltæk svo hægt sé að hefja meðferð við fyrstu merki um niðurgang og halda henni áfram þangað til sjúklingurinn hefur ekki haft lausar hægðir í 12 klst. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með GIOTRIF hjá sjúklingum með svæinn niðurgang (sjá kafla 4.2). Við vessapurð hjá sjúklingum getur þurft að gefa sölt og vökva í bláæð.

Aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá útbrotum/þrymlabólum hjá sjúklingum á meðferð með lyfinu (sjá kafla 4.8). Yfirleitt koma útbrotin fram sem væg eða miðlungsmikil roðapöt og útbrot sem líkjast þrymlabólum, sem geta komið fram eða aukist í sól. Sjúklingum sem útsettir eru fyrir sólarljósi er ráðlagt að nota hlífðarfatnað og sólarvörn. Með því að grípa snemma til aðgerða vegna aukaverkana í húð (t.d. með mýkjandi smyrslum, sýklalyfjum) er auðveldara að halda meðferð með GIOTRIF áfram. Hjá sjúklingum með verulegar aukaverkanir á húð getur einnig verið nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta (sjá kafla 4.2), grípa til annarrar meðferðar og leita til sérfræðings í meðferð slíkra aukaverkana á húð.

Greint hefur verið frá bólum, blöðrum og húðflögnun, m.a. mjög sjaldgæfum tilvikum sem bentu til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju. Við verulega bólu- og blöðrumyndun eða húðflögnun á að gera hlé á meðferð með lyfinu eða hætta henni alveg (sjá kafla 4.8).

Konur, léttir sjúklingar og undirliggjandi skert nýrnastarfsemi

Meiri útsetning fyrir afatiníbi hefur komið fram hjá kvensjúklingum, léttum sjúklingum og sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Þetta getur aukið hættu á aukaverkunum, sérstaklega niðurgangi, útbrotum/þrymlabólum og munnbólgu. Náið eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með þessa áhættuþætti.

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eða aukaverkunum sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (svo sem lungnaiferð, lungnabólgu, bráðu andnauðarheilkenni, bólgu í lungnablöðrum vegna ofnæmis), þ.m.t. dauðsföllum, hjá sjúklingum á meðferð með GIOTRIF við lungnagrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð. Greint var frá aukaverkunum sem líkjast millivefslungnasjúkdómi hjá 0,7% sjúklinga sem fengu meðferð með GIOTRIF í öllum klínískum rannsóknum (þar á meðal 0,5% sjúklinga með aukaverkanir sem líktust millivefslungnasjúkdómi af CTCAE stigi ≥ 3). Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm hafa ekki verið rannsakaðir.

Meta skal vandlega alla sjúklinga með bráð og/eða versnandi einkenni frá lungum (mæði, hósta, hita) af óþekktum ástæðum, til þess að útiloka millivefslungnasjúkdóm. Gera skal hlé á meðferð með lyfinu meðan á þessum rannsóknum stendur. Ef millivefslungnasjúkdómur greinist á að hætta meðferð með GIOTRIF fyrir fullt og allt og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Verulega skert lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá lifrabílu, þ.m.t. dauðsföllum, hjá innan við 1% sjúklinga meðan á meðferð með lyfinu stóð. Hjá þessum sjúklingum voru truflandi þættir til staðar, m.a. vegna lifrarsjúkdóms sem var til staðar áður en meðferð hófst og/eða samhliða sjúkdóma sem tengdust framgangi undirliggjandi illkynja sjúkdóms. Mælt er með að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm fyrir. Þriðja stigs hækkunir á alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) komu fram í lykilrannsóknum hjá 2,4% (LUX-Lung 3) og 1,6% (LUX-Lung 8) sjúklinga með eðlileg grunngildi lifrarprófa sem fengu 40 mg/sólarhring. Í

LUX-Lung 3 voru 3. stigs hækkarir á ALAT/ASAT um það bil 3,5-falt hærrí hjá sjúklingum með óeðlileg grunnildi lifrarprófana. Engar 3. stigs hækkarir á ALAT/ASAT voru hjá sjúklingum með óeðlileg grunnildi lifrarprófana í LUX-Lung 8 (sjá kafla 4.8). Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð ef lifrarstarfsemi versnar hjá sjúklingum (sjá kafla 4.2). Ef lifrarstarfsemi skerðist verulega hjá sjúklingum meðan á meðferð með GIOTRIF stendur á að hætta meðferðinni.

Rof í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi, þ.m.t. dauðsföllum, meðan á meðferð með GIOTRIF stóð hjá 0,2% sjúklinga í öllum slembiröðuðum klínískum rannsóknum með samanburði. Í flestum tilvikum var rof í meltingarvegi tengt öðrum þekktum áhættuþáttum, þar með talið samhliða notkun lyfja eins og barkstera, bólgueyðandi gigtarlyfja eða lyfja gegn æðamyndun, undirliggjandi sögu um sáramyndun í meltingarvegi, undirliggjandi sarpasjúkdómi, aldri eða meinvörpum á rofssvæðinu í þörmum. Hætta skal meðferð til frambúðar hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg á meðan þeir taka GIOTRIF.

Glærubólga

Sjúklingum með einkenni eins og bráða eða versnandi augnbólgu, táraseytingu, ljósnæmi, þokusýn, verk í augum og/eða roða í augum á tafarlaust að vísa til augnlæknis. Við staðfesta glærubólgu með sárum á að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg. Við staðfesta glærubólgu þarf að meta kosti og áhættu áframhaldandi meðferðar vandlega. Lyfið á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um glærubólgu, glærubólgu með sárum eða verulegan augnþurrk. Notkun augnlinsa er einnig áhættuþáttur fyrir glærubólgu og sáramyndun (sjá kafla 4.8).

Starfsemi vinstri slegils

Vanstarfsemi vinstri slegils hefur verið tengd HER2 hömlun. Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr klínískum rannsóknum er ekkert sem bendir til þess að lyfið valdi aukaverkunum á samdráttarhæfni hjartans. Lyfið hefur þó ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með óeðlilegt útfallsbrot vinstri slegils eða hjá sjúklingum með þýðingarmikla sögu um hjartasjúkdóm. Hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartasjúkdóma og þeim sem eru með sjúkdóm sem getur haft áhrif á útfallsbrot vinstri slegils skal íhuga eftirlit með hjartastarfsemi, m.a. mat á útfallsbroti vinstri slegils, fyrir upphaf meðferðar og meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem fá marktæk einkenni frá hjarta meðan á meðferðinni stendur skal íhuga eftirlit með hjartastarfsemi, m.a. mat á útfallsbroti vinstri slegils.

Hjá sjúklingum með útfallsbrot sem er undir eðlilegum neðri mörkum samkvæmt viðmiði stofnunarinnar skal fylgjast vel með hjartastarfsemi og íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

P-glúkóprótein (P-gp) milliverkanir

Samhliða meðferð með öflugum P-gp virkjum getur dregið úr útsetningu fyrir afatinibi (sjá kafla 4.5).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við flutningskerfi lyfja

Áhrif hemla P-gp og BCRP (brjóstakrabbameinsviðnámspróteins) á afatinib

In vitro rannsóknir hafa sýnt að afatinib er hvarfefni P-gp og BCRP. Þegar ritonavir (200 mg tvisvar á sólarhring í 3 daga) sem er öflugur P-gp og BCRP hemill var gefið 1 klst. fyrir stakan 20 mg skammt af GIOTRIF, jókst útsetning fyrir afatinibi um 48% (flatarmál undir blóðþéttiferli ($AUC_{0-\infty}$)) og 39% (hámarksplasmabéttni (C_{max})). Þegar ritonavir var aftur á móti gefið samtímis var hlutfallslegt aðgengi afatinibs 119% ($AUC_{0-\infty}$) og 104% (C_{max}) og þegar það var gefið 6 klst. eftir 40 mg GIOTRIF var hlutfallslegt aðgengi 111% ($AUC_{0-\infty}$) og 105% (C_{max}). Þess vegna er ráðlagt að gefa öfluga P-gp hemla (m.a. en ekki eingöngu ritonavir, ciclosporin A, ketoconazol, itraconazol, erythromycin, verapamil, quinidin, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir og amiodaron) ekki samtímis GIOTRIF, heldur helst með

6 klst. eða 12 klst. á milli skammta (sjá kafla 4.2).

Áhrif P-gp virkja á afatinib

Formeðferð með rifampicin (600 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga) sem er öflugur P-gp virkir dró úr útsetningu fyrir afatinibi í plasma um 34% ($AUC_{0-\infty}$) og 22% (C_{max}) eftir stakan 40 mg skammt af GIOTRIF. Öflugir P-gp virkjar (m.a. en ekki eingöngu rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) geta dregið úr útsetningu fyrir afatinibi (sjá kafla 4.4).

Áhrif afatinibs á hvarfefni P-gp

Byggt á *in vitro* upplýsingum er afatinib meðalöflugur P-gp hemill. Samkvæmt klínískum upplýsingum er þó talið ólíklegt að GIOTRIF meðferð hafi áhrif á plasmabéttni annarra hvarfefna P-gp.

Milliverkanir við BCRP

In vitro rannsóknir benda til að afatinib sé hvarfefni og hemill flutningspróteinsins BCRP. Afatinib getur aukið aðgengi eftir inntöku hvarfefna BCRP (m.a. en ekki eingöngu rosuvastatin og sulfasalazin).

Áhrif fæðu á afatinib

Samhliða gjöf fituríkrar máltíðar og GIOTRIF dró marktækt úr útsetningu fyrir afatinibi eða um 50% með tilliti til C_{max} og 39% með tilliti til $AUC_{0-\infty}$. Lyfið á ekki að gefa með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Til öryggis ætti að ráðleggja konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með GIOTRIF stendur. Meðan á meðferðinni stendur á að nota örugga getnaðarvörn og í a.m.k. einn mánuð eftir töku síðasta skammts.

Meðganga

Vegna verkunarháttar geta öll lyf sem hafa áhrif á EGFR haft skaðleg áhrif á fóstur. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á dýrum hafa ekki sýnt neitt sem bendir til vansköpunar við skammta sem eru allt að banvænir fyrir móður. Aukaverkanir takmörkuðust við skammtastærðir sem valda eiturvekun. Engu að síður var útsetning hjá dýrum á svipuðu bili eða undir þeim gildum sem komu fram hjá sjúklingum (sjá kafla 5.3).

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu. Hætta hjá mönnum er því ekki þekkt. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef þungun verður meðan á notkun stendur eða eftir notkun GIOTRIF þarf að upplýsa konuna um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að afatinib skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Því er líklegt að afatinib skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking. Ráða á mæðrum frá brjóstgjöf meðan á notkun lyfsins stendur.

Frjósemi

Rannsóknir á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið gerðar með afatinibi. Fyrirliggjandi forklínískar upplýsingar um eiturvekanir hafa sýnt áhrif á æxlunarfæri við stóra skammta. Því er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á frjósemi hjá mönnum vegna lyfsins.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

GIOTRIF hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá nokkrum sjúklingum hefur verið greint frá aukaverkunum á augu (tárubólga, augnþurrkur, glærubólga) meðan á meðferð stóð (sjá kafla 4.8) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Aukaverkanirnar tengdust yfirleitt hömlunarverkunarhætti afatinibs á EGFR. Samantekt allra aukaverkana má sjá í töflu 2. Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur og aukaverkanir í húð (sjá kafla 4.4) sem og munnbólga og naglgerðisbólga (sjá einnig töflu 3, 4 og 5). Almennt leiddi skammtaminnkun (sjá kafla 4.2) til lægri tíðni algengra aukaverkana.

Hjá sjúklingum sem fengu GIOTRIF 40 mg einu sinni á sólarhring voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana hjá 57% sjúklinga í LUX-Lung 3 rannsókninni og hjá 25% sjúklinga í LUX-Lung 8 rannsókninni. Meðal sjúklinga hættu 1,3% á meðferð vegna niðurgangs og 0% vegna útbrotabrymlabóla í LUX-Lung 3 og 3,8% vegna niðurgangs og 2,0% vegna útbrotabrymlabóla í LUX-Lung 8.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem líktust millivefslungnasjúkdómi hjá 0,7% sjúklinga sem fengu afatinib. Greint hefur verið frá bólum, blöðrum og húðflögnun, m.a. mjög sjaldgæfum tilvikum sem bentu til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju þó uppruni þess geti verið annar í þessum tilvikum (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 er samantekt á tíðni aukaverkana úr öllum rannsóknunum á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð og eftir markaðssetningu lyfsins, með einlyfjameðferð með GIOTRIF 40 mg eða 50 mg sem var gefið einu sinni á sólarhring. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Samantekt á aukaverkunum samkvæmt tíðni

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Naglgerðisbólga ¹	Blöðrubólga		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Vessaþurrð Kalíumskortur		
Taugakerfi		Bragðskynstruflun		
Augu		Tárubólga Augþurrkur	Glærubólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Nefrennsli	Millivefs lungnasjúkdómur	
Meltingarfæri	Niðurgangur Munnbólga ² Ógleði Uppköst	Meltingartruflun Varabólga	Brisbólga Rof í meltingarvegi	
Lifur og gall		Hækkun alanín amínótransferasa Hækkun aspartat amínótransferasa		
Húð og undirhúð	Útbrot ³ Húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁴ Kláði ⁵ Húðþurrkur ⁶	Handa-fóta-heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) Aukaverkanir í nöglum ⁸		Stevens-Johnson heilkenni ⁷ Eitrunardreplos í húðþekju ⁷
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvakrampar		
Nýru og þvaggfæri		Skert nýrnastarfsemi/ nýrnabilun		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap		

¹ Felur í sér naglgerðisbólgu, sýkingu í nöglum og sýkingu í naglabeði

² Felur í sér munnbólgu, munnangur, slímhúðarbólgu, sár í munn, fleiður á munnslímhúð, fleiður á slímhúð og sár á slímhúð

³ Felur í sér hóp kjörheita yfir útbrot

⁴ Felur í sér þrymlabólur, graftarþrymlabólur, húðbólgu sem líkist þrymlabólum

⁵ Felur í sér kláða, útbreiddan kláða

⁶ Felur í sér húðþurrk, sprungur í húð

⁷ Byggt á reynslu eftir markaðssetningu lyfsins

⁸ Felur í sér aukaverkun í nöglum, naglarlos (onycholysis), eiturvekun á nögl, stökkaneglugur, inngróna nögl, dældir í nögl, naglmissi (onychomadesis), mislitun í nögl, visnun nagla, naglarákir og klónögl

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mjög algengar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með GIOTRIF sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga í LUX-Lung 3 og LUX-Lung 7 rannsóknunum eru teknar saman í töflum 3 og 4 samkvæmt stigun National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tafla 3: Mjög algengar aukaverkanir í LUX-Lung 3 rannsókninni

	GIOTRIF (40 mg/sólarhring) N = 229			Pemetrexed/ cisplatin N = 111		
	Hvaða stig sem er	3	4	Hvaða stig sem er	3	4
MedDRA kjörheiti	%	%	%	%	%	%
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>						
Naglgerðisbólga ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Lystarleysi	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>						
Blóðnasir	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Meltingarferi</i>						
Niðurgangur	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Munnbólga ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Varabólga	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Húðþurrkur ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Kláði ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>						
Þyngdartap	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Felur í sér naglgerðisbólgu, sýkingu í nöglum, sýkingu í naglabeði

² Felur í sér munnbólgu, munnangur, slímhúðarbólgu, sár í munn, fleiður á munnslímhúð, fleiður á slímhúð, sár á slímhúð

³ Felur í sér hóp kjörheita yfir útbrot

⁴ Felur í sér þrymlabólur, graftarþrymlabólur, húðbólgu sem líkist þrymlabólum

⁵ Felur í sér húðþurrk, sprungur í húð

⁶ Felur í sér kláða, útbreiddan kláða

Tafla 4: Mjög algengar aukaverkanir í LUX-Lung 7 rannsókninni

	GIOTRIF (40 mg/sólarhring) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Hvaða stig sem er	3	4	Hvaða stig sem er	3	4
NCI-CTC stig						
MedDRA kjörheiti	%	%	%	%	%	%
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>						
Naglgerðisbólga ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Blöðrubólga ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Lystarleysi	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Kalíumskortur ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>						
Nefrennsli ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Blóðnasir	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Munnbólga ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Ógleði	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Uppköst	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Meltingartruflun	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lifur og gall</i>						
Hækkun alanín aminótransferasa	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Húðþurrkur	32,5	0	0	39,6	0	0
Kláði ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Hiti	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>						
Þyngdartap	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Felur í sér naglgerðisbólgu, sýkingu í nöglum, sýkingu í naglabeði

² Felur í sér blöðrubólgu, þvagfærasýkingu

³ Felur í sér kalíumskort, lækkað kalíum í blóði

⁴ Felur í sér nefrennsli, nefbólgu

⁵ Felur í sér munnbólgu, munnangur, slímhúðarbólgu, sár í munni og fleiður á munnslímhúð

⁶ Felur í sér hóp kjörheita yfir útbrot

⁷ Felur í sér kláða, útbreiddan kláða

⁸ Felur í sér felur í sér húðbólgu sem líkist þrymlabólum, þrymlabólur

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi (þ.m.t. hækkun ALAT og ASAT) kom fram hjá sjúklingum sem fengu GIOTRIF 40 mg. Yfirleitt voru þessar hækkunir tímabundnar og leiddu ekki til stöðvunar meðferðar. Annars stigs hækkun ALAT (> 2,5- til 5,0-föld eðlileg efri mörk (ULN)) kom fram hjá < 8% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfinu. Þriðja stigs hækkun (> 5,0- til 20,0-föld ULN) kom fram hjá < 4% sjúklinga sem fengu GIOTRIF (sjá kafla 4.4).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mjög algengar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með GIOTRIF sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga í LUX-Lung 8 rannsókninni eru teknar saman í töflu 5 samkvæmt stigum NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Tafla 5: Mjög algengar aukaverkanir í LUX-Lung 8 rannsókninni*

	GIOTRIF (40 mg/sólarhring) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Hvaða stig sem er	3	4	Hvaða stig sem er	3	4
MedDRA kjörheiti	%	%	%	%	%	%
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>						
Naglgerðisbólga ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Lystarleysi	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Munnbólga ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Ógleði	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Tíðni sjúklinga með aukaverkanir af hvaða orsök sem er

¹ Felur í sér naglgerðisbólgu, sýkingu í nöglum, sýkingu í naglabeði

² Felur í sér munnbólgu, munnangur, slímhúðarbólgu, sár í munn, fleiður á munnslímhúð, fleiður á slímhúð, sár á slímhúð

³ Felur í sér hóp kjörheita yfir útbrot

⁴ Felur í sér þrymlabólur, graftarþrymlabólur, húðbólgu sem líkist þrymlabólum

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi (þ.m.t. hækkun ALAT og ASAT) komu fram hjá sjúklingum sem fengu GIOTRIF 40 mg. Yfirleitt voru þessar hækkunir tímabundnar og leiddu ekki til stöðvunar meðferðar. Annars stigs hækkun ALAT kom fram hjá 1% og þriðja stigs hækkun hjá 0,8% sjúklinga sem fengu GIOTRIF (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Stærsti skammtur afatinibs sem hefur verið rannsakaður hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga í I. stigs klínískum rannsóknum var 160 mg einu sinni á sólarhring í 3 daga og 100 mg einu sinni á sólarhring í 2 vikur. Aukaverkanirnar sem komu fram við þessa skammta voru aðallega á húð (útbrot/þrymlabólur) og meltingarfæri (einkum niðurgangur). Ofskömmun hjá tveimur heilbrigðum unglungum sem hvor um sig innbyrti 360 mg af afatinibi (ásamt fleiri lyfjum) tengdist aukaverkunum sem voru ógleði, uppköst, þróttleysi, sundl, höfuðverkur, kviðverkir og hækkun amýlasa (< 1,5-föld ULN). Báðir einstaklingarnir náðu sér af þessum aukaverkunum.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun lyfsins. Ef grunur er um ofskömmun á að hætta gjöf GIOTRIF og hefja stuðningsmeðferð.

Ef við á er hægt að fjarlægja ófrásogað afatinib með uppköstum eða magaskolon.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01EB03.

Verkunarháttur

Afatinib er öflugur, sértækur og óafturkræfur blokki viðtaka af ErbB flokki. Afatinib binst samgilt og hamlar óafturkræft boðum frá öllum einsleitum- og misleitum tvenndum sem myndaðar eru af viðtökum af flokki ErbB, þ.e. EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 og ErbB4.

Lyfhrif

Afbrigðileg boð ErbB sem fara af stað vegna viðtakastökkbreytinga og/eða mögnunar og/eða oftjáníngar viðtakabindils stuðla að illkynja svipgerð. Stökkbreyting í EGFR einkennir sérstakan sameindafræðilegan undirhóp lungnakrabbameins.

Í forklínískum sjúkdómsslíkönum með truflun á ErbB leiðum, blokkaði afatinib eitt sér á áhrifaríkan hátt boð ErbB viðtaka sem leiddi til hömlunar á æxlisvexti eða minnkunar æxlis. Lungnakrabbameinsæxli sem ekki er af smáfrumugerð, með algengum virkjandi EGFR stökkbreytingum (DEL 19, L858R) og nokkrum sjaldgæfari EGFR stökkbreytingum á tjáníngarröð 18 (G719X) og tjáníngarröð 21 (L861Q), eru sérstaklega næm fyrir meðferð með afatinibi við forklínískar og klínískar aðstæður. Takmörkuð forklínísk og/eða klínísk virkni sást í lungnakrabbameinsæxlum sem ekki voru af smáfrumugerð með því að setja inn stökkbreytingu á tjáníngarröð 20.

Tilkoma síðari T790M-stökkbreytingar er helsta ástæða fyrir áunnu ónæmi gegn afatinibi og magn genasamsætunnar sem inniheldur T790M-tvenndargen (allele) er í réttu hlutfalli við hlutfall ónæmis *in vitro*. T790M-stökkbreytingin finnst í u.þ.b. 50% af æxlisvexti sjúklinga þegar versnun verður á sjúkdómi þrátt fyrir meðferð með afatinibi. Við þær aðstæður er EGFR-týrósinínasahemill sem beinist að T790M-stökkbreytingunni hugsanlega næsti meðferðarvalkostur. Forklínískar rannsóknir hafa gefið til kynna aðrar mögulegar ástæður fyrir ónæmi gegn afatinibi og MET-genamögnun hefur sést við klínískar aðstæður.

Verkun og öryggi

GIOTRIF hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með EGFR-stökkbreytingum

LUX-Lung 3

Verkun og öryggi GIOTRIF sem fyrsti valkostur í meðferð var metið hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð, langt gengið staðbundið eða með meinvörpum (stig IIIB eða IV), með stökkbreytingum á EGFR, í alþjóðlegri, slembaðri, fjölsetra, opinni rannsókn. Sjúklingar voru skimaðir með tilliti til 29 mismunandi stökkbreytinga á EGFR með aðferð sem byggðist á kjarnsýrumögnun (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá GIOTRIF 40 mg einu sinni á sólarhring eða allt að 6 lotur af pemetrexed/cisplatin. Á meðal slembiraðaðra sjúklinga voru 65% konur, miðgildi aldurs var 61 ár, færni samkvæmt ECOG við upphaf rannsóknar var 0 (39%) eða 1 (61%), 26% voru af hvítum kynstofni og 72% af asískum kynstofni. 89% sjúklinga voru með algengar EGFR-stökkbreytingar (Del 19 eða L858R).

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati; aukaendapunktur voru heildarlifun og hlutlæg svörunartíðni (objective response rate). Þegar greiningin fór fram, þann 14. nóvember 2013, höfðu 176 sjúklingar (76,5%) í hópnum sem fékk afatinib og 70 sjúklingar (60,9%) sem fengu krabbameinslyfjameðferð orðið fyrir tilviki sem hafði áhrif á greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms, þ.e. sjúkdómur hafði versnað samkvæmt óháðu miðlægu mati eða sjúklingur

dáið. Niðurstöður varðandi verkun eru gefnar á mynd 1 og í töflum 6 og 7.

LUX-Lung 6

Verkun og öryggi GIOTRIF hjá asískum sjúklingum með IIIB/IV. stigs kirtilkrabbamein í lungum með stökkbreytingum á EGFR, langt gengið staðbundið eða með meinvörpum, var metið í slembaðri, fjölsetra, opinni rannsókn. Líkt og í LUX-Lung 3 var skimað eftir stökkbreytingum á EGFR hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað lungnakrabbamein, ekki af smáfrumugerð með TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, (Qiagen Manchester Ltd). Af slembiröðuðu sjúklingunum voru 65% kvenkyns, miðgildi aldurs var 58 ár og allir sjúklingar voru af asískum uppruna. Sjúklingar með algengar stökkbreytingar á EGFR mynduðu 89% af rannsóknarþýðinu.

Aðalendapunkturinn var lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt óháðu miðlægu mati.

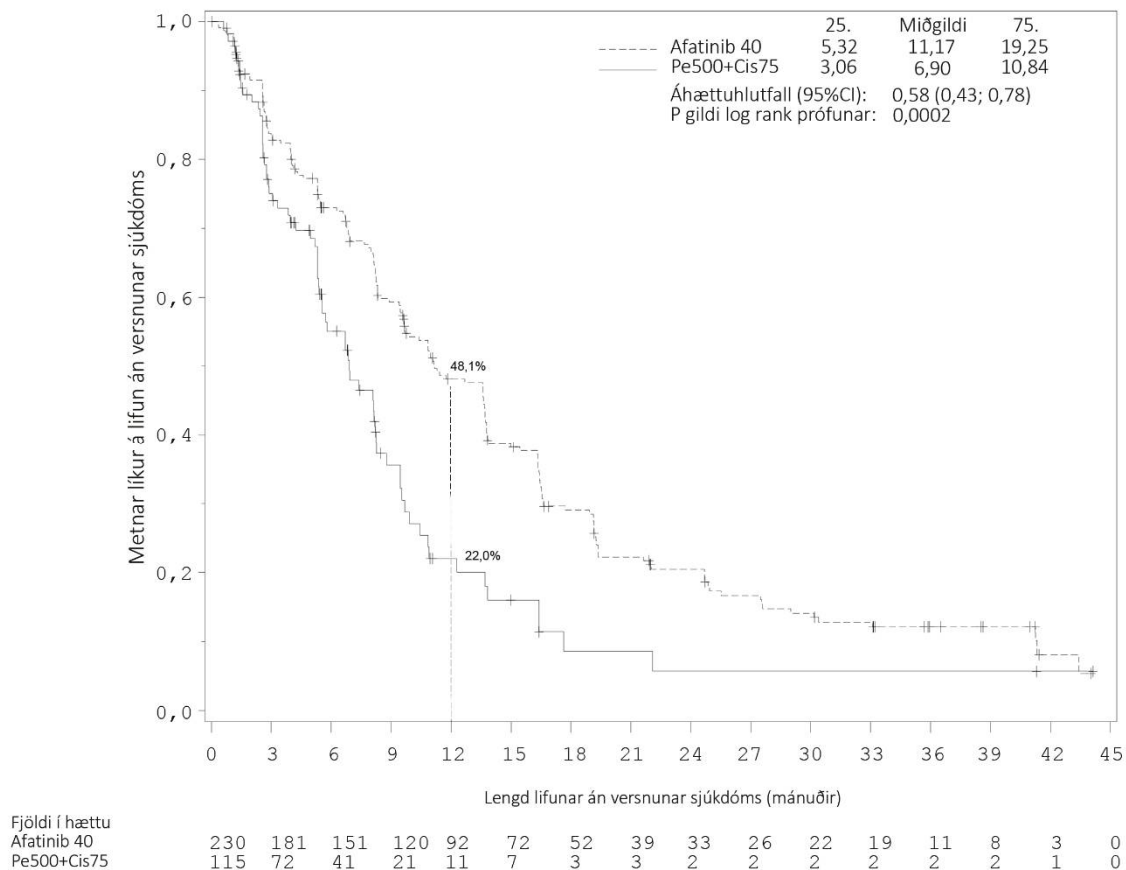
Aukaendapunktur voru heildarlifun og hlutlæg svörunartíðni.

Í báðum rannsóknum var sýnt fram á marktækt lengri lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með stökkbreytingu á EGFR sem fengu GIOTRIF samanborið við þá sem fengu krabbameinslyfjameðferð.

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman á mynd 1 (LUX-Lung 3) og í töflum 6 og 7

(LUX-Lung 3 og 6). Tafla 7 sýnir útkomu hjá undirhópum sjúklinga með tvær algengar stökkbreytingar á EGFR – Del 19 og L858R.

Mynd 1: Kaplan-Meier kúrfa lifunar án versunar sjúkdóms eftir meðferðarhópi í LUX-Lung 3 rannsókninni (heildarþýði), samkvæmt óháðu mati.



Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun GIOTRIF samanborið við pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) og gemcitabín/cisplatin (LUX-Lung 6) (óháð mat)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabín/ cisplatin (N = 122)
Lifun án versnunar sjúkdóms Mánuðir (miðgildi)	11,2	6,9	11,0	5,6
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-gildi ¹	0,0002		< 0,0001	
Hlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms eftir 1 ár	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Hlutlæg svörunartíðni (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Líkindahlutfall (OR) (95% CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-gildi ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Heildarlifun (OS) Mánuðir (miðgildi)	28,2	28,2	23,1	23,5
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-gildi ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-gildi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms/heildarlifun samkvæmt lagskiptu log-rank prófi; p-gildi fyrir hlutlæga svörunartíðni samkvæmt aðhvarfsgreiningu

² Full svörun (CR = complete response), hlutasvörun (PR = partial response)

Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun GIOTRIF á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun samanborið við pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) og gemcitabín/cisplatin (LUX-Lung 6) hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum með stökkbreytingu á EGFR, Del 19 og L858R (óháð mat)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabín/ cisplatin (N = 62)
Lifun án versnunar sjúkdóms Mánuðir (miðgildi)	13,8	5,6	13,1	5,6
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-gildi ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Heildarlifun (OS) Mánuðir (miðgildi)	33,3	21,1	31,4	18,4
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-gildi ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabín/ cisplatin (N = 46)
Lifun án versnunar sjúkdóms Mánuðir (miðgildi)	10,8	8,1	9,6	5,6
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-gildi ¹	0,2191		< 0,0001	
Heildarlifun (OS) Mánuðir (miðgildi)	27,6	40,3	19,6	24,3
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-gildi ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-gildi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms/heildarlifun samkvæmt lagskiptu log-rank prófi

Í fyrirfram skilgreindum undirhópi algengra stökkbreytinga (sameinaðir Del 19 og L858R) var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 13,6 mánuðir fyrir GIOTRIF samanborið við 6,9 mánuði fyrir krabbameinslyfjameðferð (HR 0,48; 95% CI 0,35-0,66; $p < 0,0001$; N = 307) í LUX-Lung 3 og 11,0 mánuðir fyrir GIOTRIF samanborið við 5,6 mánuði fyrir krabbameinslyfjameðferð (HR 0,24; 95% CI 0,17-0,35; $p < 0,0001$; N = 324) í LUX-Lung 6.

Lengri lifun án versnunar sjúkdóms hafði í för með sér bata hvað varðar sjúkdómstengd einkenni og versnun kom seinna (sjá töflu 8). Meðalskor með tímanum fyrir heildarlífsgæði, almennt heilsufar og líkamlega, hlutverka, vitræna, félagslega og tilfinningalega virkni varð marktækt betri hjá þeim sem fengu GIOTRIF.

Tafla 8: Útkoma einkenna fyrir GIOTRIF samanborið við krabbameinslyfjameðferð í rannsóknunum LUX-Lung 3 og LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Hósti	Mæði	Verkur
% sjúklinga þar sem dró úr einkennum ^a	67% á móti 60%; p = 0,2133	65% á móti 50%; p = 0,0078	60% á móti 48%; p = 0,0427
Lenging miðgildis tíma fram að versnun (mánuðir) ^{a,b}	27,0 á móti 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 á móti 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 á móti 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Hósti	Mæði	Verkur
% sjúklinga þar sem dró úr einkennum ^a	76% á móti 55%; p = 0,0003	71% á móti 48%; p < 0,0001	65% á móti 47%; p = 0,0017
Lenging miðgildis tíma fram að versnun (mánuðir) ^{a,b}	31,1 á móti 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 á móti 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 á móti 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

^a Gildin eru gefin upp fyrir GIOTRIF á móti krabbameinslyfjameðferð, p-gildi samkvæmt aðhvarfsgreiningu

^b p-gildi fyrir tíma að versnun samkvæmt lagskiptu log-rank prófi

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 var einarma II. stigs rannsókn hjá 129 sjúklingum sem aldrei höfðu fengið meðferð með EGFR TKI sem voru með IIIB eða IV. stigs kirtilkrabbamein í lungum með EGFR stökkbreytingum. Sjúklingum var skipað í hóp sem var að fá meðferð í fyrsta sinn (N = 61) eða hóp sem var að fá aðra meðferð (N = 68) (þ.e. eftir að 1 fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist). Hjá 61 sjúklingi sem fékk meðferð í fyrsta sinn var staðfest hlutlæg svörunartíðni 65,6% og tíðni sjúkdómshömlunar (disease control rate) var 86,9% samkvæmt óháðu mati. Miðgildi lifunar án versnunar var 12,0 mánuðir samkvæmt óháðu mati. Niðurstöður varðandi verkun voru svipaðar hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður (N = 68; hlutlæg svörunartíðni 57,4%; miðgildi lifunar án versnunar 8 mánuðir samkvæmt óháðu mati). Uppfært miðgildi heildarlifunar fyrir þá sem fengu meðferð í fyrsta sinn var 31,7 mánuðir og 23,6 mánuðir fyrir þá sem fengu meðferð í annað skipti.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 er slembiröðuð, alþjóðleg, opin IIb. stigs rannsókn sem rannsakar verkun og öryggi GIOTRIF sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í lungum (stig IIIB eða IV) með EGFR stökkbreytingum, langt gengið staðbundið eða með meinvörpum. Sjúklingar voru skimaðir með tilliti til virkjandi EGFR stökkbreytinga (Del 19 og/eða L858R) með TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Sjúklingum (N = 319) var slembiraðað (1:1) til að fá GIOTRIF[®] 40 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 160) eða gefitinib 250 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 159). Slembiröðun var skipt upp eftir stöðu EGFR stökkbreytingar (Del 19; L858R) og meinvörpum í heila (já; nei).

Af þeim sjúklingum sem var slembiraðað voru 62% kvenkyns, meðalaldur var 63 ár, 16% sjúklinga höfðu meinvörp í heila, færni samkvæmt ECOG við upphaf rannsóknar var 0 (31%) eða 1 (69%), 57% voru af asískum uppruna og 43% ekki af asískum uppruna. Æxlissýni sjúklinga með EGFR stökkbreytingu var flokkuð sem annaðhvort eyðing tjáningarraðar 19 (58%) eða skipti tjáningarraðar 21 L858R (42%).

Á meðal samsettra endapunkta eru lifun án versnunar samkvæmt óháðu mati og heildarlifun. Á meðal annarra endapunkta voru hlutlæg svörunartíðni og tíðni sjúkdómshömlunar. GIOTRIF bætti lifun án versnunar og hlutlæga svörunartíðni marktækt hjá sjúklingum með EGFR stökkbreytingu samanborið við gefitinib. Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 9.

Tafla 9: Niðurstöður um verkun GIOTRIF samanborið við gefitinib (LUX-Lung 7) samkvæmt aðalgreiningu frá ágúst 2015.

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Áhættuhlutfall/ Líkindahlutfall (95% CI) p-gildi²
Miðgildi lifunar án versnunar (mánuðir), heildarþýði rannsóknar	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Tíðni lifunar í 18 mánuði án versnunar	27%	15%	
Tíðni lifunar í 24 mánuði án versnunar	18%	8%	
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)¹, heildarþýði rannsóknar	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
Á lífi eftir 18 mánuði	71%	67%	
Á lífi eftir 24 mánuði	61%	51%	
Hlutlæg svörunartíðni (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹ Niðurstöður um heildarlifun byggðar á aðalgreiningu á heildarlifun frá apríl 2016 með 109 (68,1%) og 117 (73,6%) tilvik í hópnum sem fengu GIOTRIF og gefitinib, í sömu röð

² p-gildi fyrir lifun án versnunar/heildarlifun byggt á lagskiptu log-rank prófi; p-gildi fyrir hlutlæga svörunartíðni byggt á lagskiptri aðfallsgreiningu

³ CR = full svörun; PR = hlutasvörun

Áhættuhlutfall lifunar án versnunar fyrir sjúklinga með DEL 19 stökkbreytingar og L858R stökkbreytingar var 0,76 (95% CI [0,55, 1,06]; p = 0,1071) fyrir afatinib samanborið við 0,71 (95% CI [0,47, 1,06]; p = 0,0856) fyrir gefitinib.

Greining á verkun GIOTRIF hjá sjúklingum sem aldrei höfðu fengið meðferð með EGFR TKI og voru með æxli með sjaldgæfum EGFR stökkbreytingum (LUX-Lung 2, -3 og -6)

Í þremur klínískum rannsóknum á GIOTRIF með framskyggnum arfgreiningum á æxli (3. stigs rannsóknunum LUX-Lung 3 og -6 og einarma 2. stigs rannsókninni LUX-Lung 2) var gerð greining á gögnum frá alls 75 sjúklingum sem aldrei höfðu fengið meðferð með TKI og voru með langt gengið kirtilkrabbamein í lungum (stig IIIb-IV) með sjaldgæfum EGFR stökkbreytingum, sem voru skilgreindar sem allar stökkbreytingar aðrar en Del 19 og L858R stökkbreytingarnar. Sjúklingarnir fengu meðferð með GIOTRIF 40 mg (í öllum þremur rannsóknum) eða 50 mg (LUX-Lung 2) til inntöku einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með æxli með G719X (N = 18), L861Q (N = 16) eða S768I skiptistökkbreytingu (N = 8) var staðfest hlutlæg svörunartíðni 72,2%, 56,3%, 75,0%, í sömu röð, og miðgildi fyrir lengd svörunar var 13,2 mánuðir, 12,9 mánuðir og 26,3 mánuðir, í sömu röð.

Hjá sjúklingum með æxli með exon 20 innsetningum (N = 23) var staðfest hlutlæg svörunartíðni 8,7% og miðgildi fyrir lengd svörunar 7,1 mánuður. Hjá sjúklingum með æxli með *de novo* T790M stökkbreytingum (N = 14) var staðfest hlutlæg svörunartíðni 14,3% og miðgildi fyrir lengd svörunar 8,3 mánuðir.

GIOTRIF hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, af flöguþekjutegund

Öryggi og verkun GIOTRIF sem önnur meðferð (second-line) fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, var rannsökuð í slembiraðaðri, opinni, alþjóðlegri III. stigs rannsókn, LUX-Lung 8. Sjúklingum sem fengu minnst 4 meðferðarlotur með plátínamsamböndum sem fyrstu meðferð var slembiraðað 1:1 til að fá 40 mg af GIOTRIF einu sinni á

sólarhring eða 150 mg erlotinib þar til sjúkdómurinn versnaði. Slembiröðun var lagskipt eftir kynþætti (austur-asískum annars vegar og öðrum hins vegar). Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdómsins; heildarlifun var annar lykilendapunktur. Aðrir aukaendapunktur voru m.a. hlutlæg svörunartíðni, tíðni sjúkdómshömlunar, breyting á stærð æxlis og heilbrigðistengd lífsgæði (HRQOL). Af þeim 795 sjúklingum sem var slembiraðað var meirihlutinn karlar (84%), hvítir (73%), núverandi eða fyrrverandi reykingamenn (95%) með færni samkvæmt ECOG 1 (67%) og ECOG 0 (33%) við upphaf.

GIOTRIF sem önnur meðferð bætti marktækt lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, af flöguþekjutegund, samanborið við erlotinib. Niðurstöður verkunar á tíma frumgreiningar á heildarlifun, með öllum slembiröðuðum sjúklingum, eru teknar saman á mynd 2 og í töflu 10.

Tafla 10: Niðurstöður um verkun GIOTRIF miðað við erlotinib í LUX-Lung 8, byggðar á frumgreiningu á heildarlifun með öllum slembiröðuðum sjúklingum

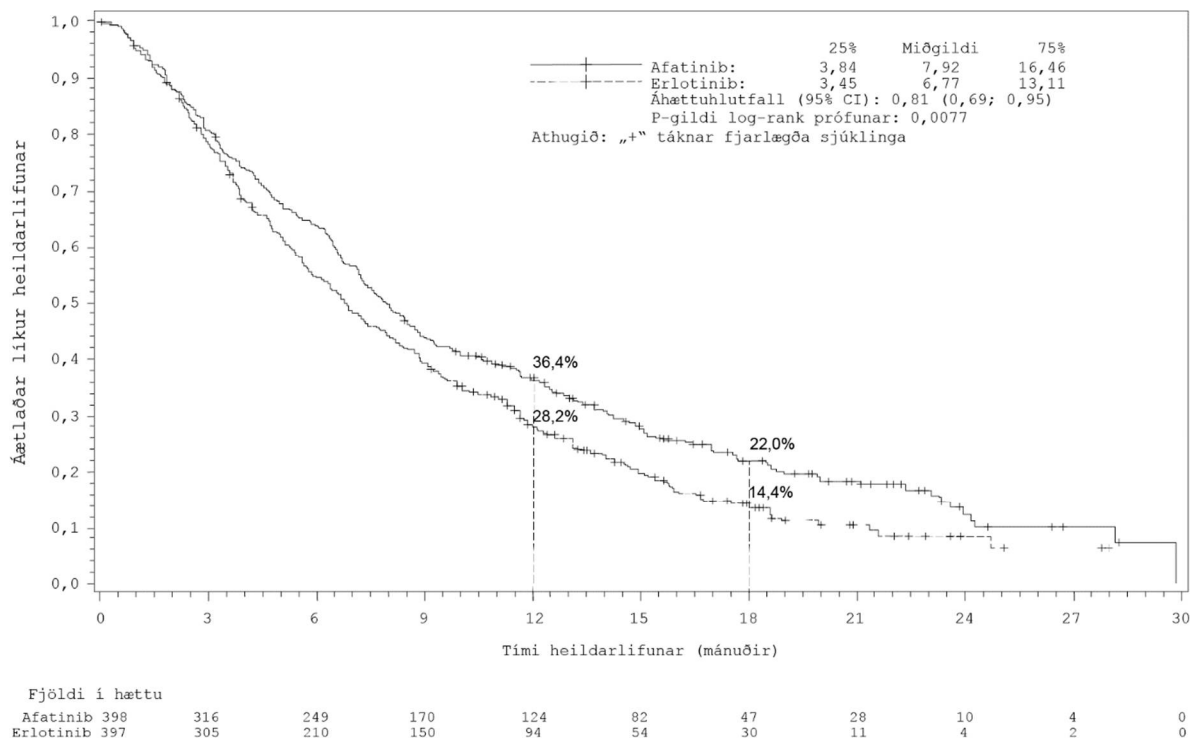
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (n = 397)	Áhættuhlutfall/ líkindahlutfall (95%CI)	p-gildi²
Lifun án versnunar sjúkdóms				
Mánuðir (miðgildi)	2,63	1,94	Áhættuhlutfall 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
Heildarlifun				
Mánuðir (miðgildi)	7,92	6,77	Áhættuhlutfall 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Lifun eftir 12 mánuði	36,4%	28,2%		
Lifun eftir 18 mánuði	22,0%	14,4%		
Hlutlæg svörunartíðni (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	Líkindahlutfall 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Lengd svörunar í mánuðum (miðgildi)	7,29	3,71		

¹ CR = full svörun; PR = hlutasvörun

² p-gildi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms/heildarlifun samkvæmt lagskiptu log-rank prófi; p-gildi fyrir hlutlæga svörunartíðni byggt á aðfallsgreiningu hlutfalla

Áhættuhlutfall heildarlifunar hjá sjúklingum < 65 ára var 0,68 (95% CI 0,55; 0,85) og hjá sjúklingum 65 ára og eldri var það 0,95 (95% CI 0,76; 1,19).

Mynd 2: Kaplan-Meier kúrfa fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópi í LUX-Lung 8



Ávinningi í lifun án versnunar sjúkdóms fylgdi minni einkennum tengd sjúkdómi og lengri tími að versnun (deterioration) (sjá töflu 11).

Tafla 11: Útkoma einkenna fyrir GIOTRIF miðað við erlotinib í rannsókninni LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Hósti	Mæði	Verkur
% sjúklinga með betri útkomu^{a, c}	43% á móti 35%; p = 0,0294	51% á móti 44%; p = 0,0605	40% á móti 39%; p = 0,7752
Lenging tíma að versnun (mánuðir)^{b, c}	4,5 á móti 3,7 Áhættuhlutfall 0,89; p = 0,2562	2,6 á móti 1,9 Áhættuhlutfall 0,79; p = 0,0078	2,5 á móti 2,4 Áhættuhlutfall 0,99; p = 0,8690

^a gildi birt fyrir GIOTRIF miðað við erlotinib, p-gildi byggt á aðfallsgreiningu

^b p-gildi fyrir tíma að versnun byggt á lagskiptri log-rank prófun

^c p-gildi voru ekki aðlöguð að margföldun

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á EGFR-neikvæð æxli.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lyfinu hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum). Hins vegar var lagt mat á þroska barna með aðra sjúkdóma.

Í I/II. stigs, opinni, fjölsetra rannsókn með stækkandi skömmtum var öryggi og verkun GIOTRIF metin hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára með endurkomin/þrálát æxli í taugaútlagi, rákvöðvasarkmein og/eða önnur föst æxli með þekktri truflun á ErbB leiðum, óháð vefjafræði æxlisins. Alls fengu 17 sjúklingar meðferð í þeim hluta rannsóknarinnar þar sem réttur skammtur var fundinn. Í skammtahækkunarhluta rannsóknarinnar þar sem þolanlegur hámarksskammtur er fundinn (maximum tolerated dose, MTD) fengu 39 sjúklingar sem valdir voru samkvæmt lífmerkjum fyrir truflun á ErbB leiðum GIOTRIF skammt sem nam 18 mg/m²/dag. Í þessum skammtahækkunarhluta sást engin hlutlæg svörun hjá 38 sjúklingum, þar á meðal hjá 6 sjúklingum með þrálátt tróðæxli á háu

stigi (high grade glioma, HGG), 4 sjúklingum með dreift innra tróðæxli í heilabru (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 8 sjúklingum með heila- og mænuþelsæxli og 20 sjúklingum með aðra vefjameinafræði. Einn sjúklingur með taugatróðsæxli í heila með CLIP2-EGFR genasamruna hafði staðfesta hlutasvörun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum). Aukaverkanir GIOTRIF hjá börnum voru í samræmi við öryggið sem komið hefur fram hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir að GIOTRIF var gefið til inntöku náði afatinib C_{max} u.þ.b. 2 til 5 klst. eftir töku skammts. C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ gildi hækkuðu örlítið meira en í hlutfalli við skammt á bilinu frá 20 mg til 50 mg af GIOTRIF. Altæk útsetning fyrir afatinibi minnkar um 50% (C_{max}) og 39% ($AUC_{0-\infty}$) þegar það er gefið með fituríkri máltíð samanborið við gjöf á fastandi maga. Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf þýðis sem fengust úr klínískum rannsóknum á ýmsum krabbameinstegundum, sást 26% meðallækkun á $AUC_{t,ss}$ þegar fæðu var neytt 3 klst. fyrir eða 1 klst. eftir töku GIOTRIF. Þess vegna má ekki neyta fæðu í að minnsta kosti 3 klst. fyrir og 1 klst. eftir töku GIOTRIF (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Dreifing

In vitro er binding afatinibs við plasmaprótein úr mönnum u.þ.b. 95%. Afatinib binst próteinum bæði með ósamgildum tengjum (hefðbundin próteinbinding) og samgildum tengjum.

Umbrot

In vivo skipta ensímhvötuð umbrot óverulegu máli varðandi afatinib. Meirihluti umbrotsefna afatinibs í blóðrás voru bundin próteinum með samgildum tengjum.

Brotthvarf

Hjá mönnum er útskilnaður afatinibs aðallega með hægðum. Eftir gjöf mixtúru, lausnar með 15 mg af afatinibi fundust 85,4% af skammti í hægðum og 4,3% í þvagi. Áttatíu og átta prósent af skammtinum sem fannst var móðurlyfið afatinib. Virkur helmingunartími brotthvarfs afatinibs er u.þ.b. 37 klst. Því náðist stöðug plasmabéttni afatinibs innan 8 daga með endurteknum skömmtum afatinibs sem leiddi til uppsöfnunar sem var 2,77-föld ($AUC_{0-\infty}$) og 2,11-föld (C_{max}). Áætlaður lokahelmingunartími hjá sjúklingum sem fengu afatinib í meira en 6 mánuði var 334 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Minna en 5% staks skammts af afatinibi skilst út með nýrum. Útsetning fyrir afatinibi hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi var borin saman við heilbrigða sjálfbóðaliða eftir stakan 40 mg skammt af GIOTRIF. Einstaklingar með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi ($n = 8$; eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m² samkvæmt MDRD-jöfnu [Modification of Diet in Renal Disease]) voru með 101% (C_{max}) og 122% (AUC_{0-tz}) útsetningu samanborið við heilbrigða einstaklinga. Einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi ($n = 8$; eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m², samkvæmt MDRD-jöfnu) voru með 122% (C_{max}) og 150% (AUC_{0-tz}) útsetningu samanborið við heilbrigða einstaklinga. Á grundvelli þessarar rannsóknar og þýðisgreiningar á lyfjahvörfum byggða á gögnum úr klínískum lyfjarannsóknum á ýmsum krabbameinstegundum þarf ekki að breyta upphafsskammti sjúklinga með vægt (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m²), miðlungsmikið (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m²) eða verulega (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi, en hafa skal eftirlit með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá „Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sérstökum sjúklingahópum“ að neðan og kafla 4.2). GIOTRIF hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eGFR < 15 ml/mín./1,73 m² eða sjúklingum í skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Afatinib skilst aðallega út með galli/hægðum. Hjá einstaklingum með vægt (Child Pugh A) eða miðlungsmikið (Child Pugh B) skerta lifrarstarfsemi var útsetning svipuð eftir gjöf staks 50 mg skammts af GIOTRIF samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Þetta er í samræmi við upplýsingar um lyfjahvörf þýðis úr klínískum rannsóknum á ýmsum æxlistegundum (sjá „Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sérstökum sjúklingahópum“ hér fyrir neðan). Ekki virðist þörf á að aðlaga

upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörð afatiníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með verulega lifrarvanstarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.4).

Þýðisgreining á lyfjahlvörðum hjá sérstökum sjúklingahópum

Þýðisgreining á lyfjahlvörðum var gerð hjá 927 krabbameinssjúklingum (764 með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumgerð) sem fengu einlyfjameðferð með GIOTRIF. Ekki var álitíð að aðlaga þyrfti skammta vegna eftirtaldrá skýribreyta.

Aldur

Engin marktæk áhrif aldurs (aldursbil: 28 ár-87 ár) á lyfjahlvörð afatiníbs komu í ljós.

Líkamsþyngd

Plasmaútsetning ($AUC_{\tau,ss}$) jókst um 26% hjá 42 kg sjúklingi (2,5. hundraðshlutamark) og minnkaði um 22% hjá 95 kg sjúklingi (97,5. hundraðshlutamark) miðað við sjúkling sem vegur 62 kg (miðgildi líkamsþyngdar allra sjúklinganna).

Kyn

Útsetning í plasma var 15% meiri hjá konum ($AUC_{\tau,ss}$, leiðrétt fyrir líkamsþyngd) en körlum.

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin áhrif á lyfjahlvörð afatiníbs samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörðum, þ.m.t. sjúklingar af asískum, hvítum og svörtum kynstofnum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um fólki af svörtum kynstofnum.

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir afatiníbi jókst miðlungsmikið þegar kreatínínúthreinsun var minni (reiknuð kreatínínúthreinsun samkvæmt Cockcroft Gault), þ.e. hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 60 ml/mín. eða 30 ml/mín. jókst útsetning ($AUC_{\tau,ss}$) fyrir afatiníbi um 13% og 42%, talið í sömu röð, og minnkaði um 6% og 20% hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 90 ml/mín. eða 120 ml/mín., talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með kreatínínúthreinsun 79 ml/mín. (miðgildi kreatínínúthreinsunar hjá öllum sjúklingunum sem greiningin tók til).

Skert lifrarstarfsemi

Vægt og miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi hjá sjúklingum, greind út frá óeðlilegum niðurstöðum á lifrarprófum, tengdist ekki verulegum breytingum á útsetningu fyrir afatiníbi. Takmarkaðar upplýsingar voru fyrirliggjandi um miðlungsmikið og verulega skerta lifrarstarfsemi.

Aðrir þættir hjá sjúklingum/eðlisþættir

Aðrir þættir/eðlisþættir hjá sjúklingum sem höfðu veruleg áhrif á útsetningu fyrir afatiníbi voru: færni samkvæmt ECOG, gildi laktatdehýdrógenasa, gildi alkalískis fosfatasa og heildarpróteins. Umfang einstakra áhrifa þessara skýribreyta voru ekki talin hafa klínísku þýðingu. Saga um reykingar, áfengisneysla (takmarkaðar upplýsingar) eða meinvörp í lifur hafði ekki veruleg áhrif á lyfjahlvörð afatiníbs.

Börn

Eftir gjöf 18 mg/m² skammts af afatiníbi var útsetning við jafnvægi (AUC og C_{max}) hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára sambærileg við það sem fram kom hjá fullorðnum sem fengu 40-50 mg af afatiníbi (sjá einnig upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aðrar upplýsingar um milliverkanir lyfja

Milliverkanir við flutningskerfi fyrir upptöku lyfs

In vitro upplýsingar bentu til þess að ólíklegt væri að milliverkanir lyfja við afatiníbi yrðu vegna hömlunar OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 og OCT3 flutningspróteina.

Milliverkanir við cytókróm P450 (CYP) ensím

Hjá mönnum kom í ljós að ensímhvötuð umbrot gegna óverulegu hlutverki í umbrotum afatinibs. Um það bil 2% skammts af afatinibi voru umbrotin af FMO3 og CYP3A4-háð N-afmetýling var of lítil til að hægt væri að magngreina hana. Afatinib hamlar hvorki né örvar CYP ensím. Þess vegna er ólíklegt að lyfið milliverki við önnur lyf sem hafa áhrif á eða eru umbrotin af CYP ensínum.

Áhrif UDP-glúkúrónósýltransferasa 1A1 (UGT1A1) hömlunar á afatinib

In vitro upplýsingar benda til þess að ólíklegt sé að milliverkanir lyfja við afatinib verði vegna hömlunar á UGT1A1.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf staks skammt til inntöku hjá músum og rottum benti til þess að litlir möguleikar væru á bráðum eiturverkunum af völdum afatinibs. Í rannsóknum með endurteknum skömmtum í allt að 26 vikur hjá rottum eða 52 vikur hjá smágrísimum komu aðaláhrifin fram á húð (breytingar á húð, rýrnun húðþekju og hárskekksbólga hjá rottum), í meltingarvegi (niðurgangur, fleiður í maga, rýrnun húðþekju hjá rottum og smágrísimum) og nýrum (nýrnavörtudrep (papillary necrosis) hjá rottum). Háð niðurstöðu komu þessar breytingar fram við útsetningu sem var undir, innan marka eða yfir viðeigandi klínískri þéttni. Hjá báðum tegundunum kom auk þess fram rýrnun húðþekju í ýmsum líffærum vegna lyfhrifa.

Eiturverkanir á æxlun

Á grundvelli verkunarháttar geta öll lyf sem hafa áhrif á EGFR, þ.m.t. GIOTRIF, haft skaðleg áhrif á fóstur. Rannsóknir á þroska fósturvísis-fósturs sem gerðar voru á afatinibi leiddu ekki í ljós vísbendingar um vansköpun. Altæk heildarútsetning (AUC) var í þessum tilvikum örlítið meiri (2,2-falt hjá rottum) eða minni (0,3-falt hjá rottum) samanborið við þéttni hjá sjúklingum.

Geislamerkt afatinib sem gefið var rottum til inntöku á 11. degi mjólkurmyndunar skildist út í móðurmjólkinni.

Rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum eftir hámarksskammta sem þoldust leiddi ekki í ljós marktæk áhrif á frjósemi. Altæk heildarútsetning (AUC_{0-24}) hjá karlkyns og kvenkyns rottum var á sama bili eða minni en kom fram hjá sjúklingum (1,3-föld og 0,51-föld, talið í sömu röð).

Rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum eftir hámarksskammta sem þoldust leiddi ekki í ljós marktæk áhrif á þroska fyrir og eftir got. Mesta altæka heildarútsetning (AUC_{0-24}) hjá kvenkyns rottum var minni en kom fram hjá sjúklingum (0,23-falt).

Ljóseiturhrif

Gerð var *in vitro* 3T3 rannsókn sem sýndi að afatinib getur valdið ljóseiturhrifum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir með GIOTRIF með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Krospóvídón (tegund A)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi (E464)
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Pólýsorbit 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 og 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi (E464)
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Pólýsorbit 80 (E433)
Indígókarmín állakk (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVDC rifgötuð stakskammtaþynna. Hverri þynnu er pakkað ásamt poka með þurrkefni í fõðraðan álpoka og inniheldur 7 × 1 filmuhúðaða töflu. Pakkningastærðir með 7 × 1, 14 × 1 eða 28 × 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur

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

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. september 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (PAKKNING FYRIR ÞYNNUR fyrir 20 mg)

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur
afatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg afatinib (sem dimaleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 × 1 filmuhúðuð tafla
14 × 1 filmuhúðuð tafla
28 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GIOTRIF 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLPOKI fyrir 20 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur
afatinib

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUD ÞYNNA fyrir 20 mg

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 20 mg töflur
afatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (PAKKNING FYRIR ÞYNNUR fyrir 30 mg)

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur
afatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg afatinib (sem dimaleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 × 1 filmuhúðuð tafla
14 × 1 filmuhúðuð tafla
28 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GIOTRIF 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLPOKI fyrir 30 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

GIOTRIF 30 mg filmhúðaðar töflur
afatinib

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUD ÞYNNA fyrir 30 mg

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 30 mg töflur
afatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (PAKKNING FYRIR ÞYNNUR fyrir 40 mg)****1. HEITI LYFS**

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur
afatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg afatinib (sem dimaleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 × 1 filmuhúðuð tafla
14 × 1 filmuhúðuð tafla
28 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GIOTRIF 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLPOKI fyrir 40 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

GIOTRIF 40 mg filmhúðaðar töflur
afatinib

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUD ÞYNNA fyrir 40 mg

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 40 mg töflur
afatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (PAKKNING FYRIR ÞYNNUR fyrir 50 mg)

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur
afatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg afatinib (sem dimaleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 × 1 filmuhúðuð tafla
14 × 1 filmuhúðuð tafla
28 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GIOTRIF 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLPOKI fyrir 50 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

GIOTRIF 50 mg filmhúðaðar töflur
afatinib

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUD ÞYNNA fyrir 50 mg

1. HEITI LYFS

GIOTRIF 50 mg töflur
afatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur afatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF
3. Hvernig nota á GIOTRIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GIOTRIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað

GIOTRIF er lyf sem inniheldur virka efnið afatinib. Verkun þess er fólgin í hömlun á virkni hóps próteina sem kölluð eru ErbB (þar með talin EGFR [epidermal growth factor receptor (húðþekju vaxtarþáttarviðtaki) eða ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Þessi prótein eiga þátt í vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna og geta orðið fyrir áhrifum breytinga (stökkbreytinga) í genunum sem stýra framleiðslu þeirra. Með því að koma í veg fyrir virkni þessara próteina getur lyfið hamlað vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

Þetta lyf er notað eitt og sér til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við ákveðinni tegund lungnakrabbameins (lungnakrabbamein sem er ekki af smáfumugerð):

- sem staðfest er með greiningu breytinga (stökkbreytinga) á erfðavísi EGFR. GIOTRIF getur verið ávísað sem fyrsta meðferð eða ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.
- sem er af flöguþekjutegund ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF

Ekki má nota GIOTRIF

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir afatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert kvenmaður, ert léttari en 50 kg eða ert með nýrnasjúkdóm. Ef eitthvað af þessu á við um þig þá fylgist læknirinn hugsanlega náið með þér því aukaverkanirnar geta orðið meiri.
- ef saga er um lungnabólgu (millivefslungnasjúkdóm).
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Læknirinn sendir þig hugsanlega í rannsókn á lifrarsarfsemi. Meðferð með lyfinu er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, t.d. verulegan augnþurrk, bólgu í glæra laginu fremst á auganu (hornhimnu) eða sár á ytri hluta augans, eða ef þú notar augnlinsur.

- ef þú ert með sögu um hjartasjúkdóm. Læknirinn gæti viljað fylgjast náið með þér.

Segðu lækninum strax frá því ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram meðan þú ert á meðferð með lyfinu:

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að hefja meðferð við niðurgangi um leið og fyrstu einkenni koma fram.
- ef þú færð útbrot á húð. Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum.
- ef þú ferð að finna fyrir mæði eða ef mæði sem fyrir er eykst skyndilega, hugsanlega með hósta eða hita. Þetta geta verið einkenni lungnabólgu (millivefslungnabólgu) og er hugsanlega lífshættulegt.
- ef þú ert með svæsinn verk í maga eða þörmum, hita, kuldaþroll, ógleði, uppköst, stífan kvið eða uppþembu, þar sem þetta geta verið einkenni um rifu í maga- eða þarmavegg („rof í meltingarvegi“). Einnig skaltu láta lækninn vita ef þú hefur áður verið með sár í meltingarvegi eða sarpasjúkdóm eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta gæti aukið við áhættuna.
- ef þú færð bráðan eða aukinn roða og verk í augu, aukið táraflæði, þokusýn og/eða viðkvæmni fyrir ljósi. Þú gætir þurft á bráðri meðferð að halda.

Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

GIOTRIF er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglingum. Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða GIOTRIF

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum geta eftirtalin lyf, ef þau eru tekin á undan GIOTRIF, aukið magn GIOTRIF í blóði og þar af leiðandi hættuna á aukaverkunum. Þess vegna skal líða eins langur tími á milli töku þessara lyfja og GIOTRIF eins og mögulegt er. Helst eiga að líða 6 klst. (fyrir lyf tekin tvisvar á sólarhring) eða 12 klst. (fyrir lyf tekin einu sinni á sólarhring) á milli töku lyfjanna og GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (nema í hársápu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, saquinavir, lyf notuð til meðferðar við mismunandi sýkingum.
- Verapamil, quinidin, amiodaron, lyf notuð til meðferðar við hjartasjúkdómum.
- Ciclosporin A, tacrolimus, lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun GIOTRIF:

- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lyf notuð til meðferðar við krömpum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf notað til meðferðar við þunglyndi.
- Rifampicin, sýklalyf notað til meðferðar við berklum.

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert ekki viss hvenær eigi að taka þessi lyf.

GIOTRIF getur aukið styrk annarra lyfja í blóði, þar með talið en ekki takmarkað við:

- Sulfasalazin, lyf við bólgu/sýkingu.
- Rosuvastatin, kólesteróllækkandi lyf.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur þessi lyf ásamt GIOTRIF.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Forðist þungun meðan lyfið er tekið. Ef þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan

á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir töku síðasta skammts af lyfinu, þar sem hætta er á að fóstrið verði fyrir skaða.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu segja læknum strax frá því. Læknirinn mun síðan ákveða hvort meðferðinni verði haldið áfram eða ekki.

Ef þungun er fyrirhuguð eftir töku síðasta skammt lyfsins, skaltu leita ráða hjá læknum þar sem gæti verið að brotthvarf lyfsins úr líkamanum hafi ekki að fullu klárast.

Brjóstgjöf

Hafið ekki barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á barn sem haft er á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ef þú færð meðferðartengd einkenni sem hafa áhrif á sjón (t.d. roða og/eða ertingu í augum, augnþurrk, tárflóð, viðkvæmni fyrir ljósi) eða einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti er ráðlagt að aka hvorki né nota vélar fyrr en aukaverkunin er horfin (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

GIOTRIF inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur sykur sem nefnist laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á GIOTRIF

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 40 mg á sólarhring.

Læknirinn gæti aðlagð (aukið eða minnkað) skammtinn sem þú færð, eftir því hversu vel þú þolir lyfið.

Hvenær á að taka GIOTRIF

- Mikilvægt er að taka lyfið ekki inn með mat
- Takið lyfið að minnsta kosti 1 klst. áður en borðað er, eða
- Ef þú hefur þegar neytt matar, skal láta líða að minnsta kosti 3 klst. þangað til lyfið er tekið.
- Lyfið á að taka einu sinni á sólarhring um það bil á sama tíma dag hvern. Þannig er auðveldara að muna eftir að taka það.
- Ekki má brjóta, tyggja eða mylja töfluna.
- Gleypið töfluna í heilu lagi með ókolsýrðu vatni.

GIOTRIF er ætlað til inntöku. Ef erfitt reynist að gleypa töfluna skal leysa hana upp í glasi af ókolsýrðu vatni. Ekki má nota annan vökva. Látið töfluna í vatnið án þess að mylja hana og hrærið öðru hverju í allt að 15 mínútur, þangað til taflan hefur sundrast í mjög litlar agnir. Drekið vökvann samstundis. Fyllið síðan glasið aftur af vatni og drekið það til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið inn.

Ef sjúklingur getur ekki gleypst töfluna og er með magasondu leggur læknirinn hugsanlega til að lyfið sé gefið í gegnum magasonduna.

Ef tekinn er stærri skammtur af GIOTRIF en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum eða lyfjafræðing. Aukaverkanir geta aukist og læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni og veitt stuðningsmeðferð.

Ef gleymist að taka GIOTRIF

- Ef meira en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að taka gleymda skammtinn um leið og munað er eftir því.
- Ef minna en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að sleppa gleymda skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Eftir það á að halda áfram að taka töflurnar reglulega á sama tíma og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu í staðinn fyrir eina) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota GIOTRIF

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn. Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, svo lengi sem lækinn hefur ávísað þér lyfinu. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt fyrirmælum læknisins getur krabbameinið stækkað á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur GIOTRIF valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana sem tilgreindar eru hér fyrir neðan. Í sumum tilvikum gæti lækinn þurft að grípa inn í meðferðina og minnka skammtinn eða stöðva meðferðina:

- **Niðurgangur** (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Niðurgangur sem varir lengur en 2 daga eða svæsinn niðurgangur getur leitt til vökvataps (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), kalíumlækkunar í blóði (algengt) og versnandi nýrnastarfsemi (algengt). Hægt er að veita meðferð við niðurgangi. Við fyrstu merki um niðurgang á að drekka nægan vökva. Hafðu strax samband við lækinn og byrjaðu á viðeigandi meðferð við niðurgangi eins fljótt og hægt er. Þú ættir að hafa tiltækt lyf við niðurgangi áður en þú byrjar á meðferð með GIOTRIF.
- **Útbrot á húð** (mjög algengt)
Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum. Ef þú færð útbrot skaltu segja lækni þínu frá því. Ef meðferð við útbrotum ber ekki árangur og útbrotin versna eða verða alvarlegri (t.d. ef húðin flagnar eða ef blöðrur myndast á húðinni) skaltu láta lækinn tafarlaust vita þar sem lækinn gæti ákveðið að stöðva GIOTRIF meðferð þína. Útbrot geta komið fram eða versnað á svæðum sem verða fyrir sólargeislum. Ráðlagt er að verjast sól með hlífðarfatnaði og nota sólarvarnaráburð.
- **Bólga í lungum** (sjaldgæft, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sem nefnist „millivefslungnabólga“. Segðu lækni þínu strax frá því ef þú finnur fyrir mæði eða ef mæði versnar skyndilega, e.t.v. ásamt hósta og hita.
- **Erting í augum eða bólga**
Erting í augum eða bólga geta komið fram (tárubólga/augþurrkur eru algeng og glærubólga er sjaldgæf). Segðu lækni þínu frá því ef þú færð skyndilega einkenni í augu eða versnun einkenna í augum, svo sem verk, roða eða augþurrk.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra einkenna sem lýst er hér að framan skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sár í munni og bólga

- Naglasýking
- Minnkuð matarlyst
- Blóðnasir
- Ógleði
- Uppköst
- Kláði
- Húðþurrkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Verkur, roði, þroti eða flögnun húðar á höndum og fótum
- Hækkuð gildi lifrarensímanna í blóðrannsóknnum (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi)
- Bólga í þvagblöðru sem veldur sviða við þvaglát og tíðri, bráðri þvaglátsþörf (blöðrubólga)
- Óeðlilegt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- Kviðverkur, meltingartruflun, brjóstsviði
- Bólga í vörum
- Þyngdartap
- Nefrennsli
- Vöðvakrampar
- Hiti
- Naglavandamál

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bólga í brisi (brisbólga)
- Rifa í maga- eða þarmavegg (rof í meltingarvegi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Mikil blöðrumyndun eða flögnun húðar (bendir til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á GIOTRIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pokanum og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

GIOTRIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er afatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af afatinibi (sem dimaleat).

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrí kísilkvoða (E551), krosþvídón tegund A, magnesíumsterat (E470b), hýprómellósi (E464), makrógól 400, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólýsorbat 80 (E433).

Lýsing á útliti GIOTRIF og pakkningastærðir

GIOTRIF 20 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til gulleitar og kringlóttar. Þær eru ígreypar með kóðanum „T20“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

GIOTRIF filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 1, 2 eða 4 rifgötuðum stakskammta álpynnum. Hver þynna inniheldur 7 × 1 filmuhúðaða töflu og er pökkuð í álpoka ásamt poka með þurrkefni sem ekki má gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.

КГ - клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη

A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur afatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF
3. Hvernig nota á GIOTRIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GIOTRIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað

GIOTRIF er lyf sem inniheldur virka efnið afatinib. Verkun þess er fólgin í hömlun á virkni hóps próteina sem kölluð eru ErbB (þar með talin EGFR [epidermal growth factor receptor (húðþekju vaxtarþáttarviðtaki) eða ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Þessi prótein eiga þátt í vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna og geta orðið fyrir áhrifum breytinga (stökkbreytinga) í genunum sem stýra framleiðslu þeirra. Með því að koma í veg fyrir virkni þessara próteina getur lyfið hamlað vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

Þetta lyf er notað eitt og sér til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við ákveðinni tegund lungnakrabbameins (lungnakrabbamein sem er ekki af smáfumugerð):

- sem staðfest er með greiningu breytinga (stökkbreytinga) á erfðavísi EGFR. GIOTRIF getur verið ávísað sem fyrsta meðferð eða ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.
- sem er af flöguþekjutegund ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF

Ekki má nota GIOTRIF

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir afatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert kvenmaður, ert léttari en 50 kg eða ert með nýrnasjúkdóm. Ef eitthvað af þessu á við um þig þá fylgist læknirinn hugsanlega náið með þér því aukaverkanirnar geta orðið meiri.
- ef saga er um lungnabólgu (millivefslungnasjúkdóm).
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Læknirinn sendir þig hugsanlega í rannsókn á lifrarstarfsemi. Meðferð með lyfinu er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, t.d. verulegan augnþurrk, bólgu í glæra laginu fremst á auganu (hornhimnu) eða sár á ytri hluta augans, eða ef þú notar augnlinsur.

- ef þú ert með sögu um hjartasjúkdóm. Læknirinn gæti viljað fylgjast náið með þér.

Segðu læknum strax frá því ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram meðan þú ert á meðferð með lyfinu:

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að hefja meðferð við niðurgangi um leið og fyrstu einkenni koma fram.
- ef þú færð útbrot á húð. Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum.
- ef þú ferð að finna fyrir mæði eða ef mæði sem fyrir er eykst skyndilega, hugsanlega með hósta eða hita. Þetta geta verið einkenni lungnabólgu (millivefslungnabólgu) og er hugsanlega lífshættulegt.
- ef þú ert með svæsinn verk í maga eða þörmum, hita, kuldaþroll, ógleði, uppköst, stífan kvið eða uppþembu, þar sem þetta geta verið einkenni um rifu í maga- eða þarmavegg („rof í meltingarvegi“). Einnig skaltu láta læknum vita ef þú hefur áður verið með sár í meltingarvegi eða sarpasjúkdóm eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta gæti aukið við áhættuna.
- ef þú færð bráðan eða aukinn roða og verk í augu, aukið táraflæði, þokusýn og/eða viðkvæmni fyrir ljósi. Þú gætir þurft á bráðri meðferð að halda.

Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

GIOTRIF er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglingum. Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða GIOTRIF

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum geta eftirtalin lyf, ef þau eru tekin á undan GIOTRIF, aukið magn GIOTRIF í blóði og þar af leiðandi hættuna á aukaverkunum. Þess vegna skal líða eins langur tími á milli töku þessara lyfja og GIOTRIF eins og mögulegt er. Helst eiga að líða 6 klst. (fyrir lyf tekin tvisvar á sólarhring) eða 12 klst. (fyrir lyf tekin einu sinni á sólarhring) á milli töku lyfjanna og GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (nema í hársápu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, saquinavir, lyf notuð til meðferðar við mismunandi sýkingum.
- Verapamil, quinidin, amiodaron, lyf notuð til meðferðar við hjartasjúkdómum.
- Ciclosporin A, tacrolimus, lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun GIOTRIF:

- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lyf notuð til meðferðar við krömpum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf notað til meðferðar við þunglyndi.
- Rifampicin, sýklalyf notað til meðferðar við berklum.

Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert ekki viss hvenær eigi að taka þessi lyf.

GIOTRIF getur aukið styrk annarra lyfja í blóði, þar með talið en ekki takmarkað við:

- Sulfasalazin, lyf við bólgu/sýkingu.
- Rosuvastatin, kólesteróllækkandi lyf.

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú tekur þessi lyf ásamt GIOTRIF.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Forðist þungun meðan lyfið er tekið. Ef þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan

á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir töku síðasta skammts af lyfinu, þar sem hætta er á að fóstrið verði fyrir skaða.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu segja læknum strax frá því. Læknirinn mun síðan ákveða hvort meðferðinni verði haldið áfram eða ekki.

Ef þungun er fyrirhuguð eftir töku síðasta skammt lyfsins, skaltu leita ráða hjá læknum þar sem gæti verið að brotthvarf lyfsins úr líkamanum hafi ekki að fullu klárast.

Brjóstgjöf

Hafið ekki barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á barn sem haft er á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ef þú færð meðferðartengd einkenni sem hafa áhrif á sjón (t.d. roða og/eða ertingu í augum, augnþurrk, tárflóð, viðkvæmni fyrir ljósi) eða einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti er ráðlagt að aka hvorki né nota vélar fyrr en aukaverkunin er horfin (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

GIOTRIF inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur sykur sem nefnist laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á GIOTRIF

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 40 mg á sólarhring.

Læknirinn gæti aðlagð (aukið eða minnkað) skammtinn sem þú færð, eftir því hversu vel þú þolir lyfið.

Hvenær á að taka GIOTRIF

- Mikilvægt er að taka lyfið ekki inn með mat
- Takið lyfið að minnsta kosti 1 klst. áður en borðað er, eða
- Ef þú hefur þegar neytt matar, skal láta líða að minnsta kosti 3 klst. þangað til lyfið er tekið.
- Lyfið á að taka einu sinni á sólarhring um það bil á sama tíma dag hvern. Þannig er auðveldara að muna eftir að taka það.
- Ekki má brjóta, tyggja eða mylja töfluna.
- Gleypið töfluna í heilu lagi með ókolsýrðu vatni.

GIOTRIF er ætlað til inntöku. Ef erfitt reynist að gleypa töfluna skal leysa hana upp í glasi af ókolsýrðu vatni. Ekki má nota annan vökva. Látið töfluna í vatnið án þess að mylja hana og hrærið öðru hverju í allt að 15 mínútur, þangað til taflan hefur sundrast í mjög litlar agnir. Drekið vökvann samstundis. Fyllið síðan glasið aftur af vatni og drekið það til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið inn.

Ef sjúklingur getur ekki gleypst töfluna og er með magasondu leggur læknirinn hugsanlega til að lyfið sé gefið í gegnum magasonduna.

Ef tekinn er stærri skammtur af GIOTRIF en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum eða lyfjafræðing. Aukaverkanir geta aukist og læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni og veitt stuðningsmeðferð.

Ef gleymist að taka GIOTRIF

- Ef meira en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að taka gleymda skammtinn um leið og munað er eftir því.
- Ef minna en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að sleppa gleymda skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Eftir það á að halda áfram að taka töflurnar reglulega á sama tíma og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu í staðinn fyrir eina) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota GIOTRIF

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn. Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, svo lengi sem lækinn hefur ávísað þér lyfinu. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt fyrirmælum læknisins getur krabbameinið stækkað á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur GIOTRIF valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana sem tilgreindar eru hér fyrir neðan. Í sumum tilvikum gæti lækinn þurft að grípa inn í meðferðina og minnka skammtinn eða stöðva meðferðina:

- **Niðurgangur** (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Niðurgangur sem varir lengur en 2 daga eða svæsinn niðurgangur getur leitt til vökvataps (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), kalíumlækkunar í blóði (algengt) og versnandi nýrnastarfsemi (algengt). Hægt er að veita meðferð við niðurgangi. Við fyrstu merki um niðurgang á að drekka nægan vökva. Hafðu strax samband við lækinn og byrjaðu á viðeigandi meðferð við niðurgangi eins fljótt og hægt er. Þú ættir að hafa tiltækt lyf við niðurgangi áður en þú byrjar á meðferð með GIOTRIF.
- **Útbrot á húð** (mjög algengt)
Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum. Ef þú færð útbrot skaltu segja lækni þínu frá því. Ef meðferð við útbrotum ber ekki árangur og útbrotin versna eða verða alvarlegri (t.d. ef húðin flagnar eða ef blöðrur myndast á húðinni) skaltu láta lækinn tafarlaust vita þar sem lækinn gæti ákveðið að stöðva GIOTRIF meðferð þína. Útbrot geta komið fram eða versnað á svæðum sem verða fyrir sólargeislum. Ráðlagt er að verjast sól með hlífðarfatnaði og nota sólarvarnaráburð.
- **Bólga í lungum** (sjaldgæft, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sem nefnist „millivefslungnabólga“. Segðu lækni þínu strax frá því ef þú finnur fyrir mæði eða ef mæði versnar skyndilega, e.t.v. ásamt hósta og hita.
- **Erting í augum eða bólga**
Erting í augum eða bólga geta komið fram (tárubólga/augþurrkur eru algeng og glærubólga er sjaldgæf). Segðu lækni þínu frá því ef þú færð skyndilega einkenni í augu eða versnun einkenna í augum, svo sem verk, roða eða augþurrk.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra einkenna sem lýst er hér að framan skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sár í munni og bólga

- Naglasýking
- Minnkuð matarlyst
- Blóðnasir
- Ógleði
- Uppköst
- Kláði
- Húðþurrkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Verkur, roði, þroti eða flögnun húðar á höndum og fótum
- Hækkuð gildi lifrarensímanna í blóðrannsóknnum (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi)
- Bólga í þvagblöðru sem veldur sviða við þvaglát og tíðri, bráðri þvaglátsþörf (blöðrubólga)
- Óeðlilegt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- Kviðverkur, meltingartruflun, brjóstsviði
- Bólga í vörum
- Þyngdartap
- Nefrennsli
- Vöðvakrampar
- Hiti
- Naglavandamál

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bólga í brisi (brisbólga)
- Rifa í maga- eða þarmavegg (rof í meltingarvegi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Mikil blöðrumyndun eða flögnun húðar (bendir til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á GIOTRIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pokaum og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

GIOTRIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er afatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af afatinibi (sem dimaleat).

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrí kísilkvoða (E551), krosþvínón tegund A, magnesíumsterat (E470b), hýprómellósi (E464), makrógól 400, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólýsorbat 80 (E433), litarefni sem inniheldur indígókarmín (E132) állakk.

Lýsing á útliti GIOTRIF og pakkningastærðir

GIOTRIF 30 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkbláar og kringlóttar. Þær eru ígreypar með kóðanum „T30“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinn hliðinni.

GIOTRIF filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 1, 2 eða 4 rifgötuðum stakskammta álpynnum. Hver þynna inniheldur 7 × 1 filmuhúðaða töflu og er þökkuð í álpoka ásamt poka með þurrkefni sem ekki má gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur afatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF
3. Hvernig nota á GIOTRIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GIOTRIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað

GIOTRIF er lyf sem inniheldur virka efnið afatinib. Verkun þess er fólgin í hömlun á virkni hóps próteina sem kölluð eru ErbB (þar með talin EGFR [epidermal growth factor receptor (húðþekju vaxtarþáttarviðtaki) eða ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Þessi prótein eiga þátt í vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna og geta orðið fyrir áhrifum breytinga (stökkbreytinga) í genunum sem stýra framleiðslu þeirra. Með því að koma í veg fyrir virkni þessara próteina getur lyfið hamlað vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

Þetta lyf er notað eitt og sér til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við ákveðinni tegund lungnakrabbameins (lungnakrabbamein sem er ekki af smáfumugerð):

- sem staðfest er með greiningu breytinga (stökkbreytinga) á erfðavísi EGFR. GIOTRIF getur verið ávísað sem fyrsta meðferð eða ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.
- sem er af flöguþekjutegund ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF

Ekki má nota GIOTRIF

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir afatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert kvenmaður, ert léttari en 50 kg eða ert með nýrnasjúkdóm. Ef eitthvað af þessu á við um þig þá fylgist læknirinn hugsanlega náið með þér því aukaverkanirnar geta orðið meiri.
- ef saga er um lungnabólgu (millivefslungnasjúkdóm).
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Læknirinn sendir þig hugsanlega í rannsókn á lifrarsarfsemi. Meðferð með lyfinu er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, t.d. verulegan augnþurrk, bólgu í glæra laginu fremst á auganu (hornhimnu) eða sár á ytri hluta augans, eða ef þú notar augnlinsur.

- ef þú ert með sögu um hjartasjúkdóm. Læknirinn gæti viljað fylgjast náið með þér.

Segðu læknum strax frá því ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram meðan þú ert á meðferð með lyfinu:

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að hefja meðferð við niðurgangi um leið og fyrstu einkenni koma fram.
- ef þú færð útbrot á húð. Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum.
- ef þú ferð að finna fyrir mæði eða ef mæði sem fyrir er eykst skyndilega, hugsanlega með hósta eða hita. Þetta geta verið einkenni lungnabólgu (millivefslungnabólgu) og er hugsanlega lífshættulegt.
- ef þú ert með svæsinn verk í maga eða þörmum, hita, kuldaþroll, ógleði, uppköst, stífan kvið eða uppþembu, þar sem þetta geta verið einkenni um rifu í maga- eða þarmavegg („rof í meltingarvegi“). Einnig skaltu láta læknum vita ef þú hefur áður verið með sár í meltingarvegi eða sarpasjúkdóm eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta gæti aukið við áhættuna.
- ef þú færð bráðan eða aukinn roða og verk í augu, aukið táraflæði, þokusýn og/eða viðkvæmni fyrir ljósi. Þú gætir þurft á bráðri meðferð að halda.

Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

GIOTRIF er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglingum. Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða GIOTRIF

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum geta eftirtalin lyf, ef þau eru tekin á undan GIOTRIF, aukið magn GIOTRIF í blóði og þar af leiðandi hættuna á aukaverkunum. Þess vegna skal líða eins langur tími á milli töku þessara lyfja og GIOTRIF eins og mögulegt er. Helst eiga að líða 6 klst. (fyrir lyf tekin tvisvar á sólarhring) eða 12 klst. (fyrir lyf tekin einu sinni á sólarhring) á milli töku lyfjanna og GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (nema í hársápu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, saquinavir, lyf notuð til meðferðar við mismunandi sýkingum.
- Verapamil, quinidin, amiodaron, lyf notuð til meðferðar við hjartasjúkdómum.
- Ciclosporin A, tacrolimus, lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun GIOTRIF:

- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lyf notuð til meðferðar við krömpum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf notað til meðferðar við þunglyndi.
- Rifampicin, sýklalyf notað til meðferðar við berklum.

Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert ekki viss hvenær eigi að taka þessi lyf.

GIOTRIF getur aukið styrk annarra lyfja í blóði, þar með talið en ekki takmarkað við:

- Sulfasalazin, lyf við bólgu/sýkingu.
- Rosuvastatin, kólesteróllækkandi lyf.

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú tekur þessi lyf ásamt GIOTRIF.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Forðist þungun meðan lyfið er tekið. Ef þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan

á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir töku síðasta skammts af lyfinu, þar sem hætta er á að fóstrið verði fyrir skaða.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu segja læknum strax frá því. Læknirinn mun síðan ákveða hvort meðferðinni verði haldið áfram eða ekki.

Ef þungun er fyrirhuguð eftir töku síðasta skammt lyfsins, skaltu leita ráða hjá læknum þar sem gæti verið að brotthvarf lyfsins úr líkamanum hafi ekki að fullu klárast.

Brjóstgjöf

Hafið ekki barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á barn sem haft er á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ef þú færð meðferðartengd einkenni sem hafa áhrif á sjón (t.d. roða og/eða ertingu í augum, augnþurrk, tárflóð, viðkvæmni fyrir ljósi) eða einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti er ráðlagt að aka hvorki né nota vélar fyrr en aukaverkunin er horfin (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

GIOTRIF inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur sykur sem nefnist laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á GIOTRIF

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 40 mg á sólarhring.

Læknirinn gæti aðlagð (aukið eða minnkað) skammtinn sem þú færð, eftir því hversu vel þú þolir lyfið.

Hvenær á að taka GIOTRIF

- Mikilvægt er að taka lyfið ekki inn með mat
- Takið lyfið að minnsta kosti 1 klst. áður en borðað er, eða
- Ef þú hefur þegar neytt matar, skal láta líða að minnsta kosti 3 klst. þangað til lyfið er tekið.
- Lyfið á að taka einu sinni á sólarhring um það bil á sama tíma dag hvern. Þannig er auðveldara að muna eftir að taka það.
- Ekki má brjóta, tyggja eða mylja töfluna.
- Gleypið töfluna í heilu lagi með ókolsýrðu vatni.

GIOTRIF er ætlað til inntöku. Ef erfitt reynist að gleypa töfluna skal leysa hana upp í glasi af ókolsýrðu vatni. Ekki má nota annan vökva. Látið töfluna í vatnið án þess að mylja hana og hrærið öðru hverju í allt að 15 mínútur, þangað til taflan hefur sundrast í mjög litlar agnir. Drekið vökvann samstundis. Fyllið síðan glasið aftur af vatni og drekið það til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið inn.

Ef sjúklingur getur ekki gleypst töfluna og er með magasondu leggur læknirinn hugsanlega til að lyfið sé gefið í gegnum magasonduna.

Ef tekinn er stærri skammtur af GIOTRIF en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum eða lyfjafræðing. Aukaverkanir geta aukist og læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni og veitt stuðningsmeðferð.

Ef gleymist að taka GIOTRIF

- Ef meira en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að taka gleymda skammtinn um leið og munað er eftir því.
- Ef minna en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að sleppa gleymda skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Eftir það á að halda áfram að taka töflurnar reglulega á sama tíma og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu í staðinn fyrir eina) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota GIOTRIF

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn. Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, svo lengi sem lækinn hefur ávísað þér lyfinu. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt fyrirmælum læknisins getur krabbameinið stækkað á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur GIOTRIF valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana sem tilgreindar eru hér fyrir neðan. Í sumum tilvikum gæti lækinn þurft að grípa inn í meðferðina og minnka skammtinn eða stöðva meðferðina:

- **Niðurgangur** (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Niðurgangur sem varir lengur en 2 daga eða svæsinn niðurgangur getur leitt til vökvataps (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), kalíumlækkunar í blóði (algengt) og versnandi nýrnastarfsemi (algengt). Hægt er að veita meðferð við niðurgangi. Við fyrstu merki um niðurgang á að drekka nægan vökva. Hafðu strax samband við lækinn og byrjaðu á viðeigandi meðferð við niðurgangi eins fljótt og hægt er. Þú ættir að hafa tiltækt lyf við niðurgangi áður en þú byrjar á meðferð með GIOTRIF.
- **Útbrot á húð** (mjög algengt)
Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum. Ef þú færð útbrot skaltu segja lækni þínu frá því. Ef meðferð við útbrotum ber ekki árangur og útbrotin versna eða verða alvarlegri (t.d. ef húðin flagnar eða ef blöðrur myndast á húðinni) skaltu láta lækinn tafarlaust vita þar sem lækinn gæti ákveðið að stöðva GIOTRIF meðferð þína. Útbrot geta komið fram eða versnað á svæðum sem verða fyrir sólargeislum. Ráðlagt er að verjast sól með hlífðarfatnaði og nota sólarvarnaráburð.
- **Bólga í lungum** (sjaldgæft, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sem nefnist „millivefslungnabólga“. Segðu lækni þínu strax frá því ef þú finnur fyrir mæði eða ef mæði versnar skyndilega, e.t.v. ásamt hósta og hita.
- **Erting í augum eða bólga**
Erting í augum eða bólga geta komið fram (tárubólga/augþurrkur eru algeng og glærubólga er sjaldgæf). Segðu lækni þínu frá því ef þú færð skyndilega einkenni í augu eða versnun einkenna í augum, svo sem verk, roða eða augþurrk.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra einkenna sem lýst er hér að framan skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sár í munni og bólga

- Naglasýking
- Minnkuð matarlyst
- Blóðnasir
- Ógleði
- Uppköst
- Kláði
- Húðþurrkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Verkur, roði, þroti eða flögnun húðar á höndum og fótum
- Hækkuð gildi lifrarensímanna í blóðrannsóknnum (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi)
- Bólga í þvagblöðru sem veldur sviða við þvaglát og tíðri, bráðri þvaglátsþörf (blöðrubólga)
- Óeðlilegt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- Kviðverkur, meltingartruflun, brjóstsviði
- Bólga í vörum
- Þyngdartap
- Nefrennsli
- Vöðvakrampar
- Hiti
- Naglavandamál

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bólga í brisi (brisbólga)
- Rifa í maga- eða þarmavegg (rof í meltingarvegi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Mikil blöðrumyndun eða flögnun húðar (bendir til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á GIOTRIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pokanum og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

GIOTRIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er afatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af afatinibi (sem dimaleat).

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeynhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrí kísilkvoða (E551), krosþvíníð tegund A, magnesíumsterat (E470b), hýprómellósi (E464), makrógól 400, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólýsorbat 80 (E433), litarefni sem inniheldur indígókarmín (E132) állakk.

Lýsing á útliti GIOTRIF og pakkningastærðir

GIOTRIF 40 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbláar og kringlóttar. Þær eru ígreypar með kóðanum „T40“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinn hliðinni.

GIOTRIF filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 1, 2 eða 4 rifgötuðum stakskammta álpynnum. Hver þynna inniheldur 7 × 1 filmuhúðaða töflu og er þökkuð í álpoka ásamt poka með þurrkefni sem ekki má gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur afatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF
3. Hvernig nota á GIOTRIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GIOTRIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um GIOTRIF og við hverju það er notað

GIOTRIF er lyf sem inniheldur virka efnið afatinib. Verkun þess er fólgin í hömlun á virkni hóps próteina sem kölluð eru ErbB (þar með talin EGFR [epidermal growth factor receptor (húðþekju vaxtarþáttarviðtaki) eða ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 og ErbB4). Þessi prótein eiga þátt í vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna og geta orðið fyrir áhrifum breytinga (stökkbreytinga) í genunum sem stýra framleiðslu þeirra. Með því að koma í veg fyrir virkni þessara próteina getur lyfið hamlað vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

Þetta lyf er notað eitt og sér til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við ákveðinni tegund lungnakrabbameins (lungnakrabbamein sem er ekki af smáfumugerð):

- sem staðfest er með greiningu breytinga (stökkbreytinga) á erfðavísi EGFR. GIOTRIF getur verið ávísað sem fyrsta meðferð eða ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.
- sem er af flöguþekjutegund ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

2. Áður en byrjað er að nota GIOTRIF

Ekki má nota GIOTRIF

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir afatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert kvenmaður, ert léttari en 50 kg eða ert með nýrnasjúkdóm. Ef eitthvað af þessu á við um þig þá fylgist læknirinn hugsanlega náið með þér því aukaverkanirnar geta orðið meiri.
- ef saga er um lungnabólgu (millivefslungnasjúkdóm).
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Læknirinn sendir þig hugsanlega í rannsókn á lifrarstarfsemi. Meðferð með lyfinu er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, t.d. verulegan augnþurrk, bólgu í glæra laginu fremst á auganu (hornhimnu) eða sár á ytri hluta augans, eða ef þú notar augnlinsur.

- ef þú ert með sögu um hjartasjúkdóm. Læknirinn gæti viljað fylgjast náið með þér.

Segðu læknum strax frá því ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram meðan þú ert á meðferð með lyfinu:

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að hefja meðferð við niðurgangi um leið og fyrstu einkenni koma fram.
- ef þú færð útbrot á húð. Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum.
- ef þú ferð að finna fyrir mæði eða ef mæði sem fyrir er eykst skyndilega, hugsanlega með hósta eða hita. Þetta geta verið einkenni lungnabólgu (millivefslungnabólgu) og er hugsanlega lífshættulegt.
- ef þú ert með svæsinn verk í maga eða þörmum, hita, kuldaþroll, ógleði, uppköst, stífan kvið eða uppþembu, þar sem þetta geta verið einkenni um rifu í maga- eða þarmavegg („rof í meltingarvegi“). Einnig skaltu láta læknum vita ef þú hefur áður verið með sár í meltingarvegi eða sarpasjúkdóm eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta gæti aukið við áhættuna.
- ef þú færð bráðan eða aukinn roða og verk í augu, aukið táraflæði, þokusýn og/eða viðkvæmni fyrir ljósi. Þú gætir þurft á bráðri meðferð að halda.

Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

GIOTRIF er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglingum. Ekki má gefa þetta lyf börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða GIOTRIF

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum geta eftirtalin lyf, ef þau eru tekin á undan GIOTRIF, aukið magn GIOTRIF í blóði og þar af leiðandi hættuna á aukaverkunum. Þess vegna skal líða eins langur tími á milli töku þessara lyfja og GIOTRIF eins og mögulegt er. Helst eiga að líða 6 klst. (fyrir lyf tekin tvisvar á sólarhring) eða 12 klst. (fyrir lyf tekin einu sinni á sólarhring) á milli töku lyfjanna og GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (nema í hársápu), itraconazol, erythromycin, nelfinavir, saquinavir, lyf notuð til meðferðar við mismunandi sýkingum.
- Verapamil, quinidin, amiodaron, lyf notuð til meðferðar við hjartasjúkdómum.
- Ciclosporin A, tacrolimus, lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun GIOTRIF:

- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lyf notuð til meðferðar við krömpum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf notað til meðferðar við þunglyndi.
- Rifampicin, sýklalyf notað til meðferðar við berklum.

Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert ekki viss hvenær eigi að taka þessi lyf.

GIOTRIF getur aukið styrk annarra lyfja í blóði, þar með talið en ekki takmarkað við:

- Sulfasalazin, lyf við bólgu/sýkingu.
- Rosuvastatin, kólesteróllækkandi lyf.

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú tekur þessi lyf ásamt GIOTRIF.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Forðist þungun meðan lyfið er tekið. Ef þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan

á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir töku síðasta skammts af lyfinu, þar sem hætta er á að fóstrið verði fyrir skaða.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu segja læknum strax frá því. Læknirinn mun síðan ákveða hvort meðferðinni verði haldið áfram eða ekki.

Ef þungun er fyrirhuguð eftir töku síðasta skammt lyfsins, skaltu leita ráða hjá læknum þar sem gæti verið að brotthvarf lyfsins úr líkamanum hafi ekki að fullu klárast.

Brjóstgjöf

Hafið ekki barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á barn sem haft er á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ef þú færð meðferðartengd einkenni sem hafa áhrif á sjón (t.d. roða og/eða ertingu í augum, augnþurrk, tárflóð, viðkvæmni fyrir ljósi) eða einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti er ráðlagt að aka hvorki né nota vélar fyrr en aukaverkunin er horfin (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

GIOTRIF inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur sykur sem nefnist laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á GIOTRIF

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 40 mg á sólarhring.

Læknirinn gæti aðlagð (aukið eða minnkað) skammtinn sem þú færð, eftir því hversu vel þú þolir lyfið.

Hvenær á að taka GIOTRIF

- Mikilvægt er að taka lyfið ekki inn með mat
- Takið lyfið að minnsta kosti 1 klst. áður en borðað er, eða
- Ef þú hefur þegar neytt matar, skal láta líða að minnsta kosti 3 klst. þangað til lyfið er tekið.
- Lyfið á að taka einu sinni á sólarhring um það bil á sama tíma dag hvern. Þannig er auðveldara að muna eftir að taka það.
- Ekki má brjóta, tyggja eða mylja töfluna.
- Gleypið töfluna í heilu lagi með ókolsýrðu vatni.

GIOTRIF er ætlað til inntöku. Ef erfitt reynist að gleypa töfluna skal leysa hana upp í glasi af ókolsýrðu vatni. Ekki má nota annan vökva. Látið töfluna í vatnið án þess að mylja hana og hrærið öðru hverju í allt að 15 mínútur, þangað til taflan hefur sundrast í mjög litlar agnir. Drekið vökvann samstundis. Fyllið síðan glasið aftur af vatni og drekið það til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið inn.

Ef sjúklingur getur ekki gleypst töfluna og er með magasondu leggur læknirinn hugsanlega til að lyfið sé gefið í gegnum magasonduna.

Ef tekinn er stærri skammtur af GIOTRIF en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum eða lyfjafræðing. Aukaverkanir geta aukist og læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni og veitt stuðningsmeðferð.

Ef gleymist að taka GIOTRIF

- Ef meira en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að taka gleymda skammtinn um leið og munað er eftir því.
- Ef minna en 8 klst. eru í næsta áætlaða skammt á að sleppa gleymda skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Eftir það á að halda áfram að taka töflurnar reglulega á sama tíma og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu í staðinn fyrir eina) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota GIOTRIF

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn. Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, svo lengi sem lækinn hefur ávísað þér lyfinu. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt fyrirmælum læknisins getur krabbameinið stækkað á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur GIOTRIF valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana sem tilgreindar eru hér fyrir neðan. Í sumum tilvikum gæti lækinn þurft að grípa inn í meðferðina og minnka skammtinn eða stöðva meðferðina:

- **Niðurgangur** (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Niðurgangur sem varir lengur en 2 daga eða svæsinn niðurgangur getur leitt til vökvataps (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), kalíumlækkunar í blóði (algengt) og versnandi nýrnastarfsemi (algengt). Hægt er að veita meðferð við niðurgangi. Við fyrstu merki um niðurgang á að drekka nægan vökva. Hafðu strax samband við lækinn og byrjaðu á viðeigandi meðferð við niðurgangi eins fljótt og hægt er. Þú ættir að hafa tiltækt lyf við niðurgangi áður en þú byrjar á meðferð með GIOTRIF.
- **Útbrot á húð** (mjög algengt)
Mikilvægt er að hefja fljótt meðferð við útbrotum. Ef þú færð útbrot skaltu segja lækni þínu frá því. Ef meðferð við útbrotum ber ekki árangur og útbrotin versna eða verða alvarlegri (t.d. ef húðin flagnar eða ef blöðrur myndast á húðinni) skaltu láta lækinn tafarlaust vita þar sem lækinn gæti ákveðið að stöðva GIOTRIF meðferð þína. Útbrot geta komið fram eða versnað á svæðum sem verða fyrir sólargeislum. Ráðlagt er að verjast sól með hlífðarfatnaði og nota sólarvarnaráburð.
- **Bólga í lungum** (sjaldgæft, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sem nefnist „millivefslungnabólga“. Segðu lækni þínu strax frá því ef þú finnur fyrir mæði eða ef mæði versnar skyndilega, e.t.v. ásamt hósta og hita.
- **Erting í augum eða bólga**
Erting í augum eða bólga geta komið fram (tárubólga/augþurrkur eru algeng og glærubólga er sjaldgæf). Segðu lækni þínu frá því ef þú færð skyndilega einkenni í augu eða versnun einkenna í augum, svo sem verk, roða eða augþurrk.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra einkenna sem lýst er hér að framan skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sár í munni og bólga

- Naglasýking
- Minnkuð matarlyst
- Blóðnasir
- Ógleði
- Uppköst
- Kláði
- Húðþurrkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Verkur, roði, þroti eða flögnun húðar á höndum og fótum
- Hækkuð gildi lifrarensímanna í blóðrannsóknnum (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi)
- Bólga í þvagblöðru sem veldur sviða við þvaglát og tíðri, bráðri þvaglátsþörf (blöðrubólga)
- Óeðlilegt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- Kviðverkur, meltingartruflun, brjóstsviði
- Bólga í vörum
- Þyngdartap
- Nefrennsli
- Vöðvakrampar
- Hiti
- Naglavandamál

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bólga í brisi (brisbólga)
- Rifa í maga- eða þarmavegg (rof í meltingarvegi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Mikil blöðrumyndun eða flögnun húðar (bendir til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á GIOTRIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pokaum og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

GIOTRIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er afatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af afatinibi (sem dimaleat).

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrí kísilkvoða (E551), krospóvíðón tegund A, magnesíumsterat (E470b), hýprómellósi (E464), makrógól 400, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólýsorbat 80 (E433), litarefni sem inniheldur indígókarmín (E132) állakk.

Lýsing á útliti GIOTRIF og pakkningastærðir

GIOTRIF 50 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkbláar og sporöskjulaga. Þær eru ígreypar með kóðanum „T50“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinn hliðinni.

GIOTRIF filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 1, 2 eða 4 rifgötuðum stakskammta álpynnum. Hver þynna inniheldur 7 × 1 filmuhúðaða töflu og er þökkuð í álpoka ásamt poka með þurrkefni sem ekki má gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.

КГ - клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη

A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.