

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten  
GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten  
GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten  
GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 20 mg afatinib (als dimaleaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 118 mg lactose (als monohydraat).

### GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 30 mg afatinib (als dimaleaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 176 mg lactose (als monohydraat).

### GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 40 mg afatinib (als dimaleaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 235 mg lactose (als monohydraat).

### GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 50 mg afatinib (als dimaleaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 294 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

Witte tot geelachtige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T20” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

### GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

Donkerblauwe, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T30” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

### GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T40” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

### GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

Donkerblauwe, ovale, dubbelbolle filmomhulde tablet met in reliëf aan de ene zijde “T50” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

GIOTRIF als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met (een) activerende EGFR-mutatie(s) die nog niet eerder met een tegen de epidermale-groefactorreceptor (EGFR) gerichte tyrosinekinaseremmer (TKI) zijn behandeld;
- volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met plaveiselcelhistologie en progressie op of na platina-gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met GIOTRIF dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaren is in het gebruik van antikankertherapieën.

Voordat met een behandeling met GIOTRIF wordt gestart, dient de status van de EGFR-mutatie te worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 40 mg.

Dit geneesmiddel dient zonder voedsel te worden ingenomen. Ten minste 3 uur voorafgaand aan en ten minste 1 uur na inname van dit geneesmiddel mag geen voedsel worden genuttigd (zie rubriek 4.5 en 5.2).

De behandeling met GIOTRIF dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot het geneesmiddel niet langer door de patiënt wordt verdragen (zie tabel 1 hieronder).

#### *Dosisverhoging*

Bij patiënten die tijdens de eerste behandelingscyclus (21 dagen voor NSCLC met een EGFR-mutatie en 28 dagen voor NSCLC met plaveiselcelhistologie) een startdosis van 40 mg/dag verdragen (d.w.z. afwezigheid van diarree, rash, stomatitis of andere bijwerkingen met een CTCAE-graad > 1), kan een dosisverhoging worden overwogen tot maximaal 50 mg/dag. De dosis mag niet worden verhoogd bij die patiënten bij wie de dosis eerder werd verlaagd. De maximale dosis is 50 mg per dag.

#### *Dosisaanpassing bij bijwerkingen*

Symptomatische bijwerkingen (bijv. ernstige/aanhoudende diarree of huidgerelateerde bijwerkingen) kunnen met succes onder controle worden gehouden met een onderbreking van de behandeling en dosisverlagingen of door de GIOTRIF-behandeling te staken, zoals wordt beschreven in tabel 1 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1: Informatie over dosisaanpassing bij bijwerkingen

CTCAE <sup>a</sup> bijwerkingen	Aanbevolen dosering	
Graad 1 of graad 2	Geen onderbreking <sup>b</sup>	Geen dosisaanpassing
Graad 2 (aanhoudend <sup>c</sup> of onverdraaglijk) of Graad ≥ 3	Onderbreken tot graad 0/1 <sup>b</sup>	Hervatten met een dosisverlaging in stappen van 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

<sup>b</sup> Bij diarree dienen onmiddellijk diarreeeremmende geneesmiddelen (bijv. loperamide) te worden ingenomen en te worden voortgezet bij aanhoudende diarree, totdat de darmen tot rust zijn gekomen.

<sup>c</sup> > 48 uur diarree en/of > 7 dagen rash

<sup>d</sup> Indien een patiënt geen 20 mg/dag kan verdragen, dient permanent staken van GIOTRIF te worden overwogen.

Er dient rekening te worden gehouden met interstitiële longziekte (ILD) indien een patiënt acute of verslechterende respiratoire symptomen krijgt. In dat geval dient de behandeling te worden

onderbroken gedurende de beoordeling. Indien ILD wordt gediagnosticeerd, dient behandeling met GIOTRIF te worden gestaakt en zo nodig een gepaste behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

#### *Gemiste dosis*

Als er een dosis wordt gemist, moet deze nog dezelfde dag worden ingenomen, zodra de patiënt dit beseft. Echter, wanneer de volgende dosis binnen 8 uur gepland staat, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

#### *Het gebruik van P-glycoproteïne (P-gp)-remmers*

Als P-gp-remmers moeten worden ingenomen, dienen die gespreid te worden toegediend, d.w.z. de periode tussen de inname van de dosis P-gp-remmer en de GIOTRIF-dosis moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur met tussenpozen van 6 uur (bij tweemaal daagse dosering van P-gp-remmers) of 12 uur (bij eenmaal daagse dosering van P-gp-remmers) van de toediening van GIOTRIF (zie rubriek 4.5).

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Blootstelling aan afatinib bleek toe te nemen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met een licht (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), matig (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstig (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) verminderde nierfunctie. Patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) moeten worden gemonitord en de GIOTRIF-dosis moet worden aangepast als deze niet getolereerd wordt.

Behandeling met GIOTRIF bij patiënten met eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of die gedialyseerd worden, wordt niet aanbevolen.

##### *Patiënten met een afgenomen leverfunctie*

De blootstelling aan afatinib verandert niet significant bij patiënten met een mild (Child Pugh A) of matig (Child Pugh B) afgenomen leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er is geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met een licht of matig afgenomen leverfunctie. Er is geen onderzoek verricht met dit geneesmiddel bij patiënten met een ernstig (Child Pugh C) afgenomen leverfunctie. Bij deze patiënten wordt de behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van GIOTRIF bij pediatrische patiënten voor de indicatie NSCLC. Behandeling van kinderen of adolescenten met GIOTRIF werd niet ondersteund door een klinisch onderzoek uitgevoerd bij pediatriche patiënten met andere aandoeningen (zie rubriek 5.1 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld. Bij kinderen en adolescenten wordt de behandeling met dit geneesmiddel daarom niet aanbevolen.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Wanneer doorslikken van hele tabletten niet mogelijk is, kunnen deze worden gedispergeerd in ongeveer 100 ml niet-koolzuurhoudend drinkwater. Andere vloeistoffen mogen niet worden gebruikt. Men dient de tablet ongebroken in het water te laten vallen en het water gedurende 15 minuten af en toe om te roeren, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. De dispersie dient onmiddellijk te worden opgedronken. Het glas dient te worden gespoeld met ongeveer 100 ml water dat ook moet worden opgedronken. De dispersie kan ook via een maagsonde worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor afatinib of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Beoordeling van de status van EGFR-mutatie

Bij de beoordeling van de status van EGFR-mutatie bij een patiënt, is het van belang dat een goed gevalideerde en krachtige methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve uitslagen te vermijden.

##### Diarree

Diarree, waaronder ernstige diarree, werd gemeld tijdens de GIOTRIF-behandeling (zie rubriek 4.8). Diarree kan leiden tot dehydratie met of zonder verminderde nierfunctie, wat in zeldzame gevallen heeft geleid tot fatale afloop. Diarree trad over het algemeen binnen de eerste 2 weken van de behandeling op. Graad 3-diarree kwam meestal binnen de eerste 6 weken van de behandeling voor.

Proactieve behandeling van diarree, waaronder adequate hydratatie in combinatie met diarreeeremmende geneesmiddelen, is vooral tijdens de eerste 6 weken van de behandeling van belang en dient bij de eerste tekenen van diarree te worden gestart. Diarreeeremmende geneesmiddelen (bijv. loperamide) dienen te worden gebruikt en zo nodig dient de dosis ervan te worden verhoogd tot de maximaal aanbevolen goedgekeurde dosis. Diarreeeremmende geneesmiddelen dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn voor de patiënten, zodat de behandeling kan worden gestart bij de eerste tekenen van diarree en kan worden voortgezet totdat dunne ontlasting gedurende 12 uur niet meer voorkomt. Bij patiënten met ernstige diarree kan een onderbreking van de behandeling en een dosisverlaging of het staken van de behandeling met GIOTRIF noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die gedehydrateerd raken, kan intraveneuze toediening van elektrolyten en vocht noodzakelijk zijn.

##### Huidgerelateerde bijwerkingen

Rash/acne werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8). Over het algemeen manifesteert de rash zich als een milde of matige erythemateuze of acnevormige rash, die kan voorkomen of verergeren op plekken die aan de zon worden blootgesteld. Bij patiënten die aan de zon worden blootgesteld, is het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandcrème aan te raden. Vroegtijdige interventie (zoals huidcrèmes, antibiotica) bij dermatologische reacties kan voortzetting van de behandeling met GIOTRIF mogelijk maken. Bij patiënten met ernstige huidreacties kan tijdelijke onderbreking van de behandeling, dosisverlaging (zie rubriek 4.2), aanvullende therapeutische interventie, en een verwijzing naar een specialist met expertise in de behandeling van deze dermatologische gevolgen ook noodzakelijk zijn.

Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen zijn gemeld, waaronder zeldzame gevallen die lijken op het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse. Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden onderbroken of gestaakt als de patiënt ernstige blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen krijgt (zie rubriek 4.8).

##### Vrouwelijk geslacht, lager lichaamsgewicht en onderliggende verminderde nierfunctie

Een hogere blootstelling aan afatinib werd gezien bij vrouwelijke patiënten, patiënten met een lager lichaamsgewicht en bij diegenen met onderliggende verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Dit zou kunnen leiden tot een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, in het bijzonder diarree, rash/acne en stomatitis. Het wordt aangeraden patiënten met deze risicofactoren nauwlettender te controleren.

##### Interstitiële longziekte (ILD)

Er zijn meldingen van ILD of op ILD gelijkende bijwerkingen (zoals longinfiltraten, pneumonitis, acuut ademhalingsnoodsyndroom, allergische alveolitis), ook met fatale afloop, bij patiënten die GIOTRIF kregen ter behandeling van NSCLC. Op ILD gelijkende bijwerkingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten van alle klinische onderzoeken met GIOTRIF zijn behandeld (van wie 0,5% een op ILD gelijkende bijwerking met een CTCAE-graad  $\geq 3$  had). Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD zijn niet onderzocht.

Alle patiënten met een acute aanval en/of onverklaarde verslechtering van luchtwegsymptomen (dyspneu, hoesten, koorts) dienen te worden gecontroleerd om ILD uit te sluiten. Behandeling met dit

geneesmiddel dient te worden onderbroken in afwachting van het onderzoek van deze symptomen. Indien ILD wordt gediagnosticeerd, dient GIOTRIF permanent te worden gestaakt en zo nodig een gepaste behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.2).

#### Ernstig afgenomen leverfunctie

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel is leverfalen, ook met fatale afloop, gemeld bij minder dan 1% van de patiënten. Bij deze patiënten was ook sprake van vertekende factoren, waaronder een reeds bestaande leveraandoening en/of comorbiditeiten die verband hielden met verergering van de onderliggende maligniteit. Regelmatige controle van de leverfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met een reeds bestaande leveraandoening. Tijdens de hoofdonderzoeken werden graad 3-verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) waargenomen bij 2,4% (LUX-Lung 3) en 1,6% (LUX-Lung 8) van de patiënten die normale uitgangresultaten van leveronderzoek hadden en die werden behandeld met 40 mg/dag. Tijdens LUX-Lung 3 waren graad 3-verhogingen van ALAT/ASAT ongeveer 3,5 maal zo hoog bij patiënten met abnormale uitgangresultaten van leveronderzoek. Tijdens LUX-Lung 8 waren er geen graad 3-verhogingen van ALAT/ASAT bij patiënten met abnormale uitgangresultaten van leveronderzoek (zie rubriek 4.8). Onderbreking van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten van wie de leverfunctie verslechtert (zie rubriek 4.2). Bij patiënten bij wie een ernstig afgenomen leverfunctie ontstaat tijdens de behandeling met GIOTRIF, dient de behandeling te worden gestaakt.

#### Gastro-intestinale perforaties

Gastro-intestinale perforaties, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld tijdens behandeling met GIOTRIF bij 0,2% van de patiënten van alle gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken. In de meerderheid van de gevallen hield de gastro-intestinale perforatie verband met andere bekende risicofactoren, waaronder het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals corticosteroiden, NSAID's of anti-angiogenetische middelen, een onderliggende voorgeschiedenis van gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van divertikel(s), leeftijd of darmmetastasen op de perforatieplaats. Wanneer een gastro-intestinale perforatie optreedt bij patiënten tijdens de behandeling met GIOTRIF, dan dient deze behandeling permanent te worden gestaakt.

#### Keratitis

Bij symptomen, zoals een acute of verergerende oogontsteking, overvloedig tranen, gevoeligheid voor licht, wazig zien, oogpijn en/of een rood oog, dient onmiddellijk een oogspecialist te worden geraadpleegd. Bij een diagnose van ulcererende keratitis dient de behandeling te worden onderbroken of gestaakt. Als een diagnose van keratitis wordt bevestigd, dienen de baten en risico's van voortzetting van de behandeling zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van keratitis, ulcererende keratitis of ernstige droge ogen. Het dragen van contactlenzen is ook een risicofactor voor het ontstaan van keratitis en ulceratie (zie rubriek 4.8).

#### Werking linkerventrikel

Disfunctie van het linkerventrikel is in verband gebracht met HER2-remming. Er zijn, gelet op de beschikbare klinische onderzoeksgegevens, geen aanwijzingen dat dit geneesmiddel een bijwerking veroorzaakt op het samentrekkend vermogen van het hart. Dit geneesmiddel is echter niet onderzocht bij patiënten met een afwijkende linkerventrieklejectiefractie (LVEF) of degenen met een significante cardiale voorgeschiedenis. Bij patiënten met cardiale risicofactoren en degenen met aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de LVEF, dient cardiale monitoring te worden overwogen, met inbegrip van een beoordeling van de LVEF bij de aanvangssituatie en gedurende de behandeling. Bij patiënten die gedurende de behandeling relevante cardiale klachten/symptomen ontwikkelen, dient cardiale monitoring, waaronder beoordeling op LVEF, te worden overwogen.

Bij patiënten met een ejectionfractie die onder de door de instelling gehanteerde laagste normale waarde ligt, dient zowel een cardiologisch consult als een onderbreking of staking van de behandeling te worden overwogen.

### Interacties met P-glycoproteïne (P-gp)

Gelijktijdige behandeling met middelen die P-gp sterk induceren, kan de blootstelling aan afatinib verminderen (zie rubriek 4.5).

### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Interacties met transportsystemen van geneesmiddelen

#### *De effecten van P-glycoproteïne (P-gp)-remmers en 'breast cancer resistance protein' (BCRP)-remmers op afatinib*

*In vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat afatinib een substraat van P-gp en BCRP is. Wanneer de krachtige P-gp- en BCRP-remmer ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen) werd toegediend 1 uur voorafgaand aan een enkelvoudige dosis van 20 mg GIOTRIF nam de blootstelling aan afatinib met 48% (oppervlak onder de curve ( $AUC_{0-\infty}$ )) en 39% (piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ )) toe. Wanneer ritonavir daarentegen gelijktijdig of 6 uur na 40 mg GIOTRIF werd toegediend, was de relatieve biologische beschikbaarheid van afatinib respectievelijk 119% ( $AUC_{0-\infty}$ ) en 104% ( $C_{max}$ ), en 111% ( $AUC_{0-\infty}$ ) en 105% ( $C_{max}$ ). Daarom wordt aanbevolen krachtige P-gp-remmers (waaronder maar niet beperkt tot ritonavir, ciclosporine A, ketoconazol, itraconazol, erytromycine, verapamil, kinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir en amiodaron) gespreid toe te dienen, bij voorkeur 6 uur of 12 uur voor of na de toediening van GIOTRIF (zie rubriek 4.2).

#### *Effecten van P-gp-inductoren op afatinib*

Voorafgaande behandeling met rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen), een krachtige inductor van P-gp, verlaagde de plasmablootstelling aan afatinib met 34% ( $AUC_{0-\infty}$ ) en 22% ( $C_{max}$ ) na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg GIOTRIF. Krachtige P-gp-inductoren (waaronder maar niet beperkt tot rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kunnen de blootstelling aan afatinib verminderen (zie rubriek 4.4).

#### *Effecten van afatinib op P-gp-substraten*

Afatinib is, gebaseerd op *in vitro*-gegevens, een matige P-gp-remmer. Het wordt echter, gebaseerd op klinische gegevens, niet waarschijnlijk geacht dat behandeling met GIOTRIF zal leiden tot veranderingen in de plasmaconcentraties van andere P-gp-substraten.

#### *Interacties met BCRP*

*In vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat afatinib een substraat en een remmer van het transporteiwit BCRP is. Afatinib kan de biologische beschikbaarheid van oraal toegediende BCRP-substraten (waaronder maar niet beperkt tot rosuvastatine en sulfasalazine) doen toenemen.

### Effecten van voedsel op afatinib

Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd met GIOTRIF leidde tot een significante verlaging van de blootstelling aan afatinib met ongeveer 50% ( $C_{max}$ ) en 39% ( $AUC_{0-\infty}$ ). Dit geneesmiddel dient te worden toegediend zonder voedsel (zie rubriek 4.2 en 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient uit voorzorg te worden geadviseerd om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met GIOTRIF. Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis dienen adequate anticonceptiemethoden te worden gebruikt.

### Zwangerschap

Op grond van hun werking kunnen alle geneesmiddelen die zijn gericht op EGFR schade aan de foetus veroorzaken.

De resultaten van dieronderzoek met afatinib duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Bij dieronderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniteit, zelfs niet bij doses die voor de moeder dodelijk zijn. Schadelijke effecten bleven beperkt tot toxische dosisniveaus. De systemische blootstelling die bij dieren werd bereikt, bleef echter op een vergelijkbaar bereik of een lager niveau dan wordt gezien bij patiënten (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Het risico voor de mens is derhalve niet bekend. Indien gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger raakt tijdens of na het gebruik van GIOTRIF, moet zij worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat afatinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Op basis daarvan is het waarschijnlijk dat afatinib wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Aan moeders dient geadviseerd te worden geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### Vruchtbaarheid

Bij mensen zijn er geen onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met betrekking tot afatinib. Uit beschikbare niet-klinische toxicologiegegevens zijn effecten op de voortplantingsorganen aangetoond bij hogere doses. Daarom kan een nadelig effect van dit geneesmiddel op de menselijke vruchtbaarheid niet worden uitgesloten.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

GIOTRIF heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gedurende de behandeling zijn bij sommige patiënten bijwerkingen op het gezichtsvermogen (conjunctivitis, droge ogen, keratitis) gemeld (zie rubriek 4.8), die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid van patiënten of het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De groepen bijwerkingen werden in het algemeen in verband gebracht met de EGFR-remmende werking van afatinib. Een overzicht van alle bijwerkingen wordt gepresenteerd in tabel 2. De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree en huidgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4), evenals stomatitis en paronychia (zie ook tabel 3, 4 en 5). In het algemeen leidde een dosisverlaging (zie rubriek 4.2) tot een lagere frequentie van vaak voorkomende bijwerkingen.

Bij patiënten die eenmaal daags werden behandeld met 40 mg GIOTRIF kwam een dosisverlaging ten gevolge van bijwerkingen voor bij 57% van de patiënten in het LUX-Lung 3-onderzoek en bij 25% van de patiënten in het LUX-Lung 8-onderzoek. Stakingspercentages ten gevolge van de bijwerkingen diarree en rash/acne waren respectievelijk 1,3% en 0% in LUX-Lung 3 en 3,8% en 2,0% in LUX-Lung 8.

Op ILD gelijkende bijwerkingen werden gemeld bij 0,7% van de met afatinib behandelde patiënten. Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen zijn gemeld, waaronder zeldzame gevallen wijzend op Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, hoewel er in deze gevallen potentiële alternatieve etiologieën waren (zie rubriek 4.4).

### Tabel met bijwerkingen

In tabel 2 wordt de frequentie samengevat van de bijwerkingen uit alle NSCLC-onderzoeken en van postmarketingervaring bij dagelijkse doses van 40 mg GIOTRIF of 50 mg als monotherapie. De



volgende termen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 2: Samenvatting van bijwerkingen per frequentie categorie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Paronychia <sup>1</sup>	Cystitis		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Dehydratie Hypokaliëmie		
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis Droog oog	Keratitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus	Rhinorroe	Interstitiële longziekte	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Stomatitis <sup>2</sup> Nausea Braken	Dyspepsie Cheilitis	Pancreatitis Gastro-intestinale perforatie	
Lever- en galaandoeningen		Alanineaminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash <sup>3</sup> Acneïforme dermatitis <sup>4</sup> Pruritus <sup>5</sup> Droge huid <sup>6</sup>	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Nagelafwijkingen <sup>8</sup>		Stevens-Johnsonsyndroom <sup>7</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>7</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen		
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctie verminderd/renaal falen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie		
Onderzoeken		Gewicht verlaagd		

<sup>1</sup> Omvat paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

<sup>2</sup> Omvat stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mondslimvlies, slijmvlieserosie, slijmvliesulceratie

<sup>3</sup> Omvat een groep voorkeurstermen voor rash

<sup>4</sup> Omvat acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

<sup>5</sup> Omvat pruritus, pruritus gegeneraliseerd

<sup>6</sup> Omvat droge huid, gebarsten huid

<sup>7</sup> Op basis van postmarketingervaring

<sup>8</sup> Omvat nagelafwijking, onycholyse, nagel toxiciteit, onychoclasia, ingroeïende nagel, vorming van nagelputjes, onychomadesis, nagelverkleuring, nageldystrofie, nagelrichels en onychogryposis.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die voorkwamen bij met GIOTRIF behandelde patiënten bij ten minste 10% van de patiënten in het LUX-Lung 3- en LUX-Lung 7-onderzoek zijn samengevat in tabel 3 en 4 op basis van de graad van *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC).

Tabel 3: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 3-onderzoek

	<b>GIOTRIF (40 mg/dag)</b> N = 229			<b>Pemetrexed/ cisplatine</b> N = 111		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
NCI-CTC-graad						
MedDRA-voorkeursterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Bloedneus	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis <sup>2</sup>	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Rash <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Acneïforme dermatitis <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Droge huid <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Onderzoeken</i>						
Gewicht verlaagd	10,5	0	0	9,0	0	0

<sup>1</sup> Omvat paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

<sup>2</sup> Omvat stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mondslimvlies, slijmvlieserosie, slijmvliesulceratie

<sup>3</sup> Omvat een groep voorkeurstermen voor rash

<sup>4</sup> Omvat acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

<sup>5</sup> Omvat droge huid, gebarsten huid

<sup>6</sup> Omvat pruritus, pruritus gegeneraliseerd

Tabel 4: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 7-onderzoek

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
NCI-CTC-graad	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
MedDRA-voorkeursterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitis <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliëmie <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Rhinorroe <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Bloedneus	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis <sup>5</sup>	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nausea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Braken	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lever- en galaandoeningen</i>						
Alanineaminotransferase verhoogd	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Rash <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Droge huid	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Acneïforme dermatitis <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Pyrexie	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Onderzoeken</i>						
Gewicht verlaagd	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

<sup>1</sup> Omvat paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

<sup>2</sup> Omvat cystitis, urineweginfectie

<sup>3</sup> Omvat hypokaliëmie, bloed kalium verlaagd

<sup>4</sup> Omvat rhinorroe, neusontsteking

<sup>5</sup> Omvat stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, slijmvlieserosie

<sup>6</sup> Omvat een groep voorkeurstermen voor rash

<sup>7</sup> Omvat pruritus, pruritus gegeneraliseerd

<sup>8</sup> Omvat acneïforme dermatitis, acne

#### Afwijkende leverfunctietests

Afwijkende leverfunctietests (met inbegrip van ALAT verhoogd en ASAT verhoogd) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 40 mg GIOTRIF. Deze verhogingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en leidden niet tot staking. Graad 2 (> 2,5 tot 5,0 keer de bovenste limiet van normaal (ULN)) ALAT-verhogingen kwamen voor bij < 8% van de met dit geneesmiddel behandelde patiënten. Graad 3 (> 5,0 tot 20,0 keer ULN) verhogingen kwamen voor bij < 4% van de met GIOTRIF behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die tijdens het LUX-Lung 8-onderzoek bij minstens 10% van de met GIOTRIF behandelde patiënten zijn opgetreden, zijn volgens de graden op basis van de *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 8-onderzoek\*

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
NCI-CTC-graad						
MedDRA-voorkeursterm	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>						
Diarree	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis <sup>2</sup>	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nausea	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Rash <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Acneïforme dermatitis <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\* De tabel geeft de frequentie die bij patiënten is opgetreden door welke oorzaak dan ook

<sup>1</sup> Omvat paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

<sup>2</sup> Omvat stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mondlijmvlies, slijmvlieserosie, slijmvliesulceratie

<sup>3</sup> Omvat een groep voorkeurstermen voor rash

<sup>4</sup> Omvat acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

#### Afwijkende leverfunctietests

Afwijkende leverfunctietests (met inbegrip van ALAT en ASAT verhoogd) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 40 mg GIOTRIF. Deze verhogingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en leidden niet tot staking. Graad 2-verhogingen van ALAT kwamen voor bij 1% en graad 3-verhogingen bij 0,8% van de met GIOTRIF behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomen

De hoogste dosis afatinib die werd onderzocht bij een beperkt aantal patiënten in klinische fase 1-onderzoeken was 160 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen en 100 mg eenmaal daags gedurende 2 weken. De bijwerkingen die gezien werden bij deze doses betroffen voornamelijk dermatologische (rash/acne) en gastro-intestinale voorvallen (vooral diarree). Een overdosering bij 2 gezonde adolescenten met inname van elk 360 mg afatinib (als onderdeel van inname van een geneesmiddelencocktail) werd geassocieerd met bijwerkingen, zoals nausea, braken, asthenie, duizeligheid, hoofdpijn, buikpijn en amylase verhoogd (< 1,5 keer ULN). Beide personen herstelden van deze bijwerkingen.

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering van dit geneesmiddel. In geval van een vermoedelijke overdosering mag GIOTRIF niet meer worden toegediend en moet worden gestart met ondersteunende zorg.

Indien van toepassing kan verwijdering van niet-geabsorbeerd afatinib worden bereikt door opwekking van braken of door maagspoeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EB03

#### Werkingsmechanisme

Afatinib is een krachtige en selectieve irreversibele blokker van de ErbB-familie. Afatinib vormt een covalente binding met en een irreversibele blokkade voor signaaltransductie van alle homo- en heterodimeren die worden gevormd door de leden van de ErbB-familie: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 en ErbB4.

#### Farmacodynamische effecten

Afwijkende ErbB-sigtaaltransductie in gang gezet door receptormutaties en/of -amplificatie, en/of door overexpressie van een ligand van de receptor draagt bij aan het maligne fenotype. Mutaties in EGFR bakenen een duidelijk moleculair subtype longkanker af.

In niet-klinische ziektemodellen met ontregeling van het ErbB-pad, blokkeert afatinib als monotherapie effectief de signaaltransductie van de ErbB-receptor, wat leidt tot remming van tumorgroei of afname van de tumor. NSCLC-tumoren met vaak voorkomende activerende EGFR-mutaties (Del 19, L858R) en verscheidene minder vaak voorkomende EGFR-mutaties bij exon 18 (G719X) en exon 21 (L861Q) zijn met name gevoelig voor behandeling met afatinib in niet-klinische en klinische omstandigheden. Beperkte niet-klinische en/of klinische activiteit is waargenomen in NSCLC-tumoren met een insertiemutatie in exon 20.

De verwerving van de secundaire T790M-mutatie is een belangrijk verworven resistentiemechanisme voor afatinib en gendosering van het T790M-bevattende allel correleert met de mate van resistentie *in vitro*. De T790M-mutatie wordt in ongeveer 50% van de tumoren van patiënten gevonden na ziekteprogressie bij afatinib, voor welke T790M-gerichte EGFR TKI's kunnen worden overwogen als een optie voor de volgende behandelingslijn. Andere potentiële resistentiemechanismen voor afatinib zijn preklinisch gesuggereerd en MET-genamplificatie is klinisch waargenomen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

GIOTRIF bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met EGFR-mutaties

##### *LUX-Lung 3*

In de setting van een eerstelijnsbehandeling werden de werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF beoordeeld bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (stadium IIIB of IV) en een positieve EGFR-mutatie in een wereldwijd, gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek. De patiënten werden gescreend op de aanwezigheid van 29 verschillende EGFR-mutaties, waarbij gebruik werd gemaakt van een op polymerase-kettingreactie (PCR) gebaseerde methode (TheraScreen<sup>®</sup>: EGFR29-mutatiekit, Qiagen Manchester Ltd). De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar 40 mg GIOTRIF eenmaal daags of op maximaal 6 cycli van pemetrexed/cisplatine. De gerandomiseerde patiënten bestonden voor 65% uit vrouwen, de mediane leeftijd bedroeg 61 jaar, de ECOG-prestatiestatus bij de uitgangssituatie was 0 (39%) of 1 (61%), 26% was wit en 72% was van Aziatische afkomst. Bij 89% van de patiënten was er sprake van een vaak voorkomende EGFR-mutatie (Del 19 of L858R).

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) volgens onafhankelijke beoordeling; de secundaire eindpunten waren totale overleving (OS) en het objectieve responspercentage (ORR). Ten tijde van de analyse op 14 november 2013 was er bij 176 patiënten (76,5%) in de afatinib-arm en 70 patiënten (60,9%) in de chemotherapie-arm een voorval opgetreden dat werd meegenomen in de

PFS-analyse, d.w.z. de ziekteprogressie die werd bepaald volgens centrale onafhankelijke beoordeling of overlijden. De resultaten voor de werkzaamheid zijn weergegeven in figuur 1 en in tabel 6 en 7.

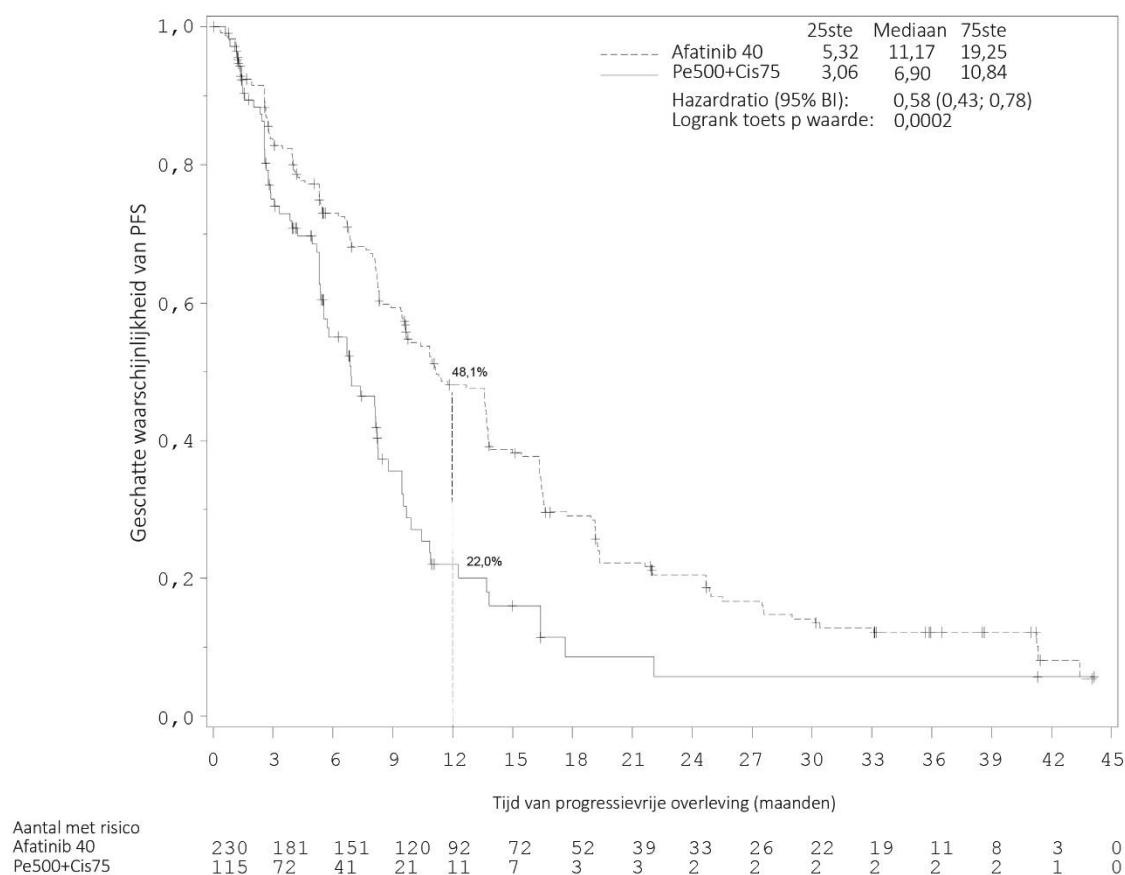
### LUX-Lung 6

De werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF bij Aziatische patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB/IV) adenocarcinoom van de long en een positieve EGFR-mutatie, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek. Net als in LUX-Lung 3 werden patiënten met nog niet eerder behandelde NSCLC gescreend op EGFR-mutaties met behulp van TheraScreen<sup>®</sup>: EGFR29-mutatietest (Qiagen Manchester Ltd). Alle gerandomiseerde patiënten waren van Aziatische afkomst, 65% was van het vrouwelijk geslacht en de mediane leeftijd was 58 jaar. Patiënten met vaak voorkomende EGFR-mutaties maakten 89% van de onderzoekspopulatie uit.

Het primaire eindpunt was PFS die werd bepaald volgens centrale onafhankelijke beoordeling; secundaire eindpunten waren OS en ORR.

In beide onderzoeken bleek de PFS van EGFR-mutatiepositieve patiënten die werden behandeld met GIOTRIF significant te zijn verbeterd in vergelijking met die bij chemotherapie. De resultaten voor de werkzaamheid zijn samengevat in figuur 1 (LUX-Lung 3) en in tabel 6 en 7 (LUX-Lung 3 en 6). In tabel 7 zijn de resultaten weergegeven voor de twee patiëntensubgroepen met twee vaak voorkomende EGFR-mutaties: Del 19 en L858R.

Figuur 1: De Kaplan-Meier-curve voor PFS volgens onafhankelijke beoordeling per behandelgroep in het LUX-Lung 3-onderzoek (totale populatie)



Tabel 6: Resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) en gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) (onafhankelijke beoordeling)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ cisplatine (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabine/ cisplatine (N = 122)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-waarde <sup>1</sup>	0,0002		< 0,0001	
PFS-percentage 1 jaar	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Objectief responspercentage (CR+PR) <sup>2</sup>	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Oddsratio (OR) (95%-BI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-waarde <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-waarde <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

<sup>1</sup> p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets; p-waarde voor het objectieve responspercentage (ORR) op basis van logistische regressie

<sup>2</sup> CR=complete respons; PR=partiële respons

Tabel 7: In PFS en OS uitgedrukte resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) en gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) in de vooraf gedefinieerde subgroepen met de EGFR-mutatie Del 19 dan wel L858R (onafhankelijke beoordeling)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexed/ cisplatine (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabine/ cisplatine (N = 62)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-waarde <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-waarde <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrexed/ cisplatine (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabine/ cisplatine (N = 46)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-waarde <sup>1</sup>	0,2191		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazardratio (HR) (95%-BI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-waarde <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets

In de vooraf voor GIOTRIF en chemotherapie gedefinieerde subgroep met vaak voorkomende mutaties (Del 19 en L858R gecombineerd) was de mediane PFS respectievelijk 13,6 maanden en 6,9 maanden (HR 0,48; 95%-BI 0,35-0,66;  $p < 0,0001$ ;  $N = 307$ ) in LUX-Lung 3, en 11,0 maanden en 5,6 maanden (HR 0,24; 95%-BI 0,17-0,35;  $p < 0,0001$ ;  $N = 324$ ) in LUX-Lung 6.

Het voordeel voor PFS ging gepaard met een verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen en met een langere tijd tot verslechtering (zie tabel 8). De gemiddelde scores op opeenvolgende tijdstippen voor de totale kwaliteit van leven, algemene gezondheidstoestand, het fysieke, cognitieve, sociale en emotionele functioneren en rolvervulling waren significant beter voor GIOTRIF.



Tabel 8: Symptoomresultaten bij GIOTRIF in vergelijking met chemotherapie in het LUX-Lung 3- en LUX-Lung 6-onderzoek (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	<b>LUX-Lung 3</b>		
	<b>Hoesten</b>	<b>Dyspneu</b>	<b>Pijn</b>
% patiënten verbeterd <sup>a</sup>	67% vs. 60%; p = 0,2133	65% vs. 50%; p = 0,0078	60% vs. 48%; p = 0,0427
Verlengde mediane periode tot verslechtering (maanden) <sup>a,b</sup>	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	<b>LUX-Lung 6</b>		
	<b>Hoesten</b>	<b>Dyspneu</b>	<b>Pijn</b>
% patiënten verbeterd <sup>a</sup>	76% vs. 55%; p = 0,0003	71% vs. 48%; p < 0,0001	65% vs. 47%; p = 0,0017
Verlengde mediane periode tot verslechtering (maanden) <sup>a,b</sup>	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

<sup>a</sup> waarden weergegeven als GIOTRIF vs. chemotherapie, p-waarde op basis van logistische regressie

<sup>b</sup> p-waarde voor tijd tot verslechtering op basis van een gestratificeerde logrank-toets

#### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 was een enkelarmig fase II-onderzoek bij 129 patiënten die niet eerder waren behandeld met EGFR-TKI en die een longadenocarcinoom stadium IIIB of IV hadden met EGFR-mutaties. Patiënten werden ingeschreven voor een eerstelijnsbehandeling (N = 61) of een tweedelijnsbehandeling (N = 68) (d.w.z. na mislukken van 1 voorafgaand chemotherapieregime). Bij 61 patiënten van de eerstelijnsbehandeling was de bevestigde ORR 65,6% en was de DCR 86,9% volgens een onafhankelijke beoordeling. De mediane PFS was 12,0 maanden volgens onafhankelijke beoordeling. De werkzaamheid was even hoog bij de groep patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen (N = 68; ORR 57,4%; mediane PFS volgens onafhankelijke beoordeling na 8 maanden). De bijgewerkte mediane OS bij eerste- en tweedelijns was respectievelijk 31,7 en 23,6 maanden.

#### *LUX-Lung 7*

LUX-Lung 7 is een gerandomiseerd, wereldwijd, open-label fase IIb-onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF werden onderzocht bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd longadenocarcinoom (stadium IIIB of IV) met EGFR-mutaties bij de eerstelijnsbehandeling. Patiënten werden gescreend op de aanwezigheid van activerende EGFR-mutaties (Del 19 en/of L858R) met behulp van de TheraScreen<sup>®</sup> EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Patiënten (N = 319) werden gerandomiseerd (1:1) naar 40 mg GIOTRIF<sup>®</sup> oraal eenmaal daags (N = 160) of 250 mg gefitinib oraal eenmaal daags (N = 159). Randomisatie was gestratificeerd volgens EGFR-mutatiestatus (Del 19; L858R) en aanwezigheid van hersenmetastasen (ja; nee).

Van de gerandomiseerde patiënten was 62% vrouwelijk, de mediane leeftijd was 63 jaar, 16% van de patiënten had hersenmetastasen, de ECOG-prestatiestatus bij de uitgangssituatie was 0 (31%) of 1 (69%), 57% was Aziatisch en 43% was niet-Aziatisch. Patiënten hadden een tumorbiopsie met een EGFR-mutatie die geclassificeerd werd als exon 19-deletie (58%) of exon 21 L858R-substituties (42%).

De gezamenlijke primaire eindpunten waren PFS volgens onafhankelijke beoordeling en OS. Secundaire eindpunten waren ORR en DCR. GIOTRIF verbeterde de PFS en ORR significant bij patiënten die positief waren voor een EGFR-mutatie vergeleken met gefitinib. De resultaten voor de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 9.

Tabel 9: Resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. gefitinib (LUX-Lung 7) gebaseerd op de primaire analyse van augustus 2015

	<b>GIOTRIF</b> (N = 160)	<b>Gefitinib</b> (N = 159)	<b>Hazardratio/ oddsratio</b> (95%-BI) <b>p-waarde<sup>2</sup></b>
<b>Mediane PFS (maanden), algehele onderzoekspopulatie</b>	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
<b>PFS-percentag na 18 maanden</b>	27%	15%	
<b>PFS-percentag na 24 maanden</b>	18%	8%	
<b>Mediane OS (maanden)<sup>1</sup>, algehele onderzoekspopulatie</b>	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66-1,12) 0,2580
<b>In leven op 18 maanden</b>	71%	67%	
<b>In leven op 24 maanden</b>	61%	51%	
<b>Objectief responspercentage (CR+PR)<sup>3</sup></b>	70%	56%	OR 1,87 (1,12-2,99) 0,0083

<sup>1</sup> OS-resultaten gebaseerd op de primaire OS-analyse van april 2016 bij een aantal van 109 (68,1%) en 117 (73,6%) voorvallen in respectievelijk de GIOTRIF- en gefitinib-arm

<sup>2</sup> p-waarde voor PFS/OS gebaseerd op de gestratificeerde logrank-toets, p-waarde voor objectief responspercentage gebaseerd op gestratificeerde logistische regressie

<sup>3</sup> CR=complete respons, PR=partiële respons

De PFS hazardratio bij patiënten met Del 19-mutaties en L858R-mutaties was 0,76 (95%-BI [0,55; 1,06]; p = 0,1071) en 0,71 (95%-BI [0,47; 1,06]; p = 0,0856) voor respectievelijk afatinib en gefitinib.

*Analyse van de werkzaamheid van GIOTRIF bij patiënten met tumoren met soms voorkomende EGFR-mutaties die nog niet eerder met EGFR-TKI's zijn behandeld (LUX-Lung 2, 3 en 6)*

In drie klinische onderzoeken met GIOTRIF met prospectieve tumorgenotypering (fase 3-onderzoeken LUX-Lung 3 en 6 en eenarmig fase 2-onderzoek LUX-Lung 2) werd een analyse uitgevoerd van gegevens van in totaal 75 niet eerder met TKI behandelde patiënten die een gevorderd (stadium IIIB-IV) longadenocarcinoom hadden met soms voorkomende EGFR-mutaties die werden gedefinieerd als alle mutaties anders dan Del 19-mutaties en L858R-mutaties. Patiënten werden behandeld met 40 mg GIOTRIF (alle drie de onderzoeken) of 50 mg (LUX-Lung 2), eenmaal daags oraal toegediend.

Bij patiënten met tumoren met een G719X- (N = 18), L861Q- (N = 16) of S768I-substitutiemutatie (N = 8), was de bevestigde ORR respectievelijk 72,2%, 56,3% en 75,0%, en bedroeg de mediane responsduur respectievelijk 13,2 maanden, 12,9 maanden en 26,3 maanden.

Bij patiënten met tumoren met exon 20-inserties (N = 23) was de bevestigde ORR 8,7% en bedroeg de mediane responsduur 7,1 maanden. Bij patiënten met tumoren met *de novo* T790M-mutaties (N = 14) was de bevestigde ORR 14,3% en bedroeg de mediane responsduur 8,3 maanden.

GIOTRIF bij patiënten met NSCLC met plaveiselcelhistologie

De werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met gevorderd NSCLC met plaveiselcelhistologie werd onderzocht in een wereldwijd, gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek LUX-Lung 8. Patiënten die in het kader van de eerstelijnsbehandeling minstens 4 cycli van op platina gebaseerde chemotherapie hadden ondergaan, werden vervolgens 1:1 gerandomiseerd naar dagelijks 40 mg GIOTRIF of 150 mg erlotinib tot progressie. De randomisatie was gestratificeerd naar ras (Oost-Aziatisch vs. niet Oost-Aziatisch). Het primaire eindpunt was PFS; OS was het belangrijkste secundaire eindpunt. Andere secundaire eindpunten waren ORR, DCR, verandering in tumoromvang en HRQoL.

Van de 795 gerandomiseerde patiënten was de meerderheid man (84%), wit (73%), huidige roker of

ex-roker (95%), en had 67% een ECOG-score van 1 en 33% een ECOG-score van 0 als uitgangswaarde voor de prestatiestatus.

In vergelijking met erlotinib gaf GIOTRIF als tweedelijnsbehandeling een significante verbetering van de PFS en OS van patiënten met NSCLC met plaveiselcelhistologie. De resultaten voor de werkzaamheid ten tijde van de primaire analyse van de OS voor alle gerandomiseerde patiënten zijn samengevat in figuur 2 en tabel 10.

Tabel 10: Resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. erlotinib in LUX-Lung 8 op basis van primaire analyse van OS voor alle gerandomiseerde patiënten

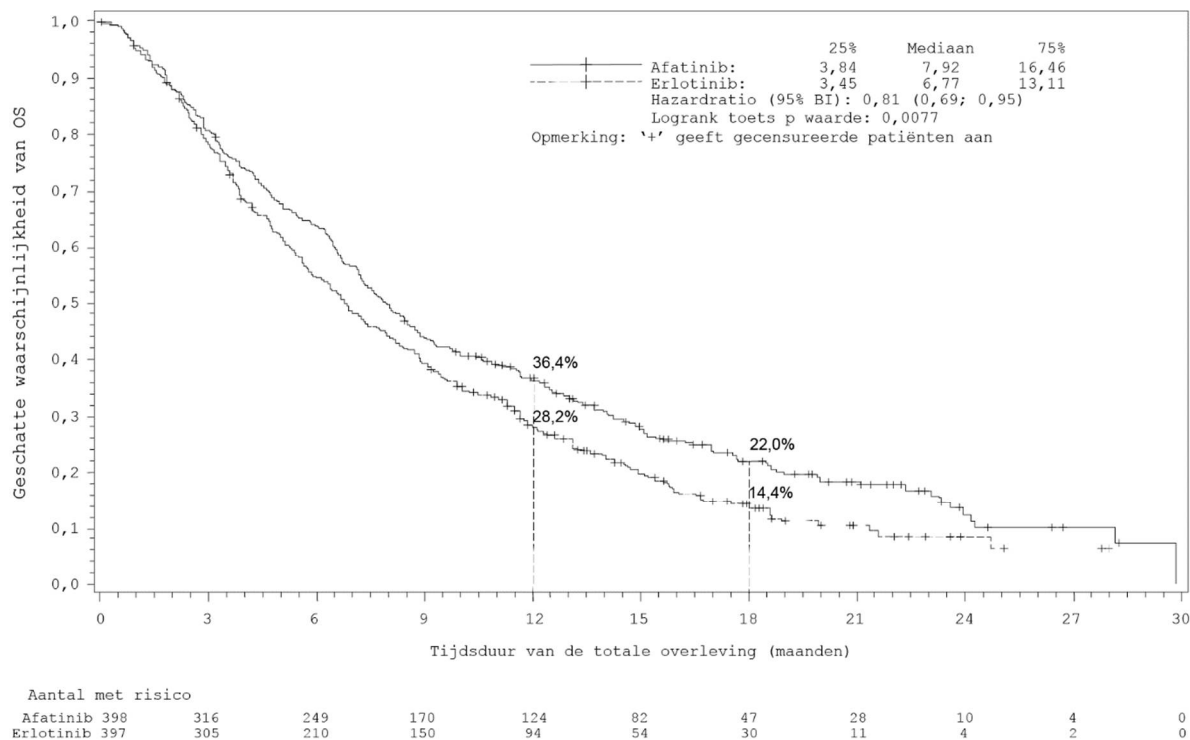
	<b>GIOTRIF</b> (N = 398)	<b>Erlotinib</b> (N = 397)	<b>Hazardratio/ oddsratio</b> (95%-BI)	<b>p-waarde<sup>2</sup></b>
<b>PFS</b>				
<b>Maanden (mediaan)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
<b>OS</b>				
<b>Maanden (mediaan)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; -0,95)	0,0077
<b>In leven op 12 maanden</b>	36,4%	28,2%		
<b>In leven op 18 maanden</b>	22,0%	14,4%		
<b>Objectief responspercentage (CR+PR)<sup>1</sup></b>	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
<b>Responduur Maanden (mediaan)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup> CR=complete respons; PR=partiële respons

<sup>2</sup> p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets; p-waarde voor het objectief responspercentage op basis van logistische regressie

De hazardratio voor totale overleving bij patiënten < 65 jaar was 0,68 (95%-BI 0,55; 0,85) en bij patiënten van 65 jaar en ouder 0,95 (95%-BI 0,76; 1,19).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor de OS per behandelgroep in LUX-Lung 8



Het voordeel voor PFS ging gepaard met een verbetering van aan de ziekte gerelateerde symptomen en verlenging van de tijd tot verslechtering (zie tabel 11).

Tabel 11: Resultaten voor symptomen bij GIOTRIF vs. erlotinib in het LUX-Lung 8-onderzoek (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Hoesten	Dyspneu	Pijn
<b>% patiënten verbeterd<sup>a, c</sup></b>	43% vs. 35%; p = 0,0294	51% vs. 44%; p = 0,0605	40% vs. 39%; p = 0,7752
<b>Verlenging van de tijd tot verslechtering (maanden)<sup>b, c</sup></b>	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

<sup>a</sup> waarden weergegeven voor GIOTRIF vs. erlotinib, p-waarde op basis van logistische regressie

<sup>b</sup> p-waarde voor de tijd tot verslechtering op basis van een gestratificeerde logrank-toets

<sup>c</sup> p-waarden zijn niet gecorrigeerd voor multiplicititeit

De werkzaamheid bij EGFR-negatieve tumoren is niet vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dit geneesmiddel in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC-indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Pediatrische ontwikkeling werd echter uitgevoerd bij pediatrische patiënten met andere aandoeningen.

Een open-label, dosisverhogend, multicenter fase I/II-onderzoek evalueerde de veiligheid en werkzaamheid van GIOTRIF bij pediatrische patiënten van 2 jaar tot jonger dan 18 jaar met recidiverende/refractaire neuro-ectodermale tumoren, rhabdomyosarcoom en/of andere solide tumoren met bekende ontregeling van het ErbB-pad ongeacht tumorhistologie. In totaal werden 17 patiënten behandeld in het dosisbepalend deel van het onderzoek. In het uitbreidingsdeel van het onderzoek voor de maximale verdraagbare dosis (MTD) kregen 39 patiënten die met biomarkers waren geselecteerd voor ontregeling van het ErbB-pad een dosis GIOTRIF van 18 mg/m<sup>2</sup>/dag. In dit uitbreidingsdeel

werden geen objectieve responsen waargenomen bij 38 patiënten, waaronder 6 patiënten met refractair hooggradig glioom (HGG), 4 patiënten met diffuus intrinsiek pontsglioom (DIPG), 8 patiënten met endymoom en 20 patiënten met andere histologieën. Eén patiënt met een neuraal-gliale tumor van de hersenen met CLIP2-EGFR-genfusie had een bevestigde partiële respons (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Het bijwerkingenprofiel van GIOTRIF bij pediatrische patiënten was consistent met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassenen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van GIOTRIF werd de  $C_{\max}$  van afatinib ongeveer 2 tot 5 uur na toediening waargenomen. De  $C_{\max}$ - en  $AUC_{0-\infty}$ -waarden namen enigszins meer dan proportioneel toe in het dosisbereik van 20 mg tot 50 mg GIOTRIF. Systemische blootstelling aan afatinib wordt verminderd met 50% ( $C_{\max}$ ) en 39% ( $AUC_{0-\infty}$ ), wanneer toediening plaatsvindt met een vetrijke maaltijd in vergelijking met toediening in nuchtere staat. Gebaseerd op de farmacokinetische gegevens over de populatie uit klinische onderzoeken bij diverse tumortypen, werd een gemiddelde vermindering van 26% gezien in  $AUC_{\tau,ss}$ , wanneer voedsel werd genuttigd binnen 3 uur voorafgaand aan of 1 uur na inname van GIOTRIF. Daarom dient men ten minste 3 uur voorafgaand aan en ten minste 1 uur na inname van GIOTRIF geen voedsel te nuttigen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

### Distributie

De binding van afatinib aan menselijke plasma-eiwitten is *in vitro* ongeveer 95%. Afatinib bindt eiwitten zowel niet-covalent (traditionele eiwitbinding) als covalent.

### Biotransformatie

Enzymgekatalyseerde metabole reacties spelen een verwaarloosbare rol bij afatinib *in vivo*. Covalente bindingen aan eiwitten waren de belangrijkste circulerende metabolieten van afatinib.

### Eliminatie

Bij mensen wordt afatinib voornamelijk via de feces uitgescheiden. Na toediening van een drank van 15 mg afatinib werd 85,4% van de dosis teruggevonden in de feces en 4,3% in de urine. De moederverbinding afatinib maakte 88% van de teruggevonden dosis uit. Afatinib wordt geëlimineerd met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 37 uur. Steady-state plasmaconcentraties van afatinib werden dus bereikt binnen 8 dagen met meerdere doses afatinib, wat leidde tot een 2,77-voudige ( $AUC_{0-\infty}$ ) en 2,11-voudige ( $C_{\max}$ ) accumulatie. Bij patiënten die langer dan 6 maanden behandeld werden met afatinib werd een terminale halfwaardetijd van 344 uur geschat.

### Speciale populaties

#### Verminderde nierfunctie

Minder dan 5% van een enkelvoudige dosis afatinib wordt uitgescheiden via de nieren. Blootstelling aan afatinib bij proefpersonen met verminderde nierfunctie werd vergeleken met gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige dosis met 40 mg GIOTRIF. Proefpersonen met een matig verminderde nierfunctie ( $n = 8$ ; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, volgens de *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]-formule) hadden een blootstelling van 101% ( $C_{\max}$ ) en 122% ( $AUC_{0-tz}$ ) in vergelijking met hun gezonde controles. Proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie ( $n = 8$ ; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, volgens de MDRD-formule) hadden een blootstelling van 122% ( $C_{\max}$ ) en 150% ( $AUC_{0-tz}$ ) in vergelijking met hun gezonde controles. Op basis van dit onderzoek en de farmacokinetische analyse van de populatie van gegevens afkomstig uit klinische onderzoeken bij diverse tumortypen wordt de conclusie getrokken dat aanpassingen van de startdosis bij patiënten met een licht (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), matig (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstig (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) verminderde nierfunctie niet noodzakelijk is, maar patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dienen gemonitord te worden (zie "Farmacokinetische analyse van de populatie bij speciale populaties" hieronder en rubriek 4.2). GIOTRIF is niet onderzocht bij patiënten met eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of die gedialyseerd worden.

### *Afgenomen leverfunctie*

Afatinib wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal/feces. Patiënten met een mild (Child Pugh A) of matig (Child Pugh B) afgenomen leverfunctie hadden een vergelijkbare blootstelling met die van gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige dosis van 50 mg GIOTRIF. Dit komt overeen met de farmacokinetische gegevens over de populatie uit klinische onderzoeken bij diverse tumortypen, (zie “Farmacokinetische analyse van de populatie bij speciale populaties” hieronder). Er lijkt geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met een licht of matig afgenomen leverfunctie (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van afatinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig (Child Pugh C) afgenomen leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### *Farmacokinetische analyse van de populatie bij speciale populaties*

Farmacokinetische analyse van de populatie werd uitgevoerd bij 927 kankerpatiënten (764 met NSCLC) die GIOTRIF als monotherapie kregen. Aanpassing van de startdosis werd bij geen van de volgende onderzochte covariabelen noodzakelijk geacht.

### *Leeftijd*

Er kon geen significante invloed van leeftijd (bereik: 28-87 jaar) worden waargenomen op de farmacokinetiek van afatinib.

### *Lichaamsgewicht*

Plasmablootstelling ( $AUC_{\tau,ss}$ ) was verhoogd met 26% bij een patiënt van 42 kg (2,5<sup>de</sup> percentiel) en verminderd met 22% bij een patiënt van 95 kg (97,5<sup>de</sup> percentiel) in verhouding tot een patiënt van 62 kg (mediaan lichaamsgewicht van de patiënten in de totale patiëntenpopulatie).

### *Geslacht*

Vrouwelijke patiënten hadden een 15% hogere plasmablootstelling ( $AUC_{\tau,ss}$ , gecorrigeerd voor lichaamsgewicht) dan mannelijke patiënten.

### *Ras*

Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie, met inbegrip van patiënten van Aziatische, witte en zwarte afkomst, had ras geen effect op de farmacokinetiek van afatinib. De gegevens over zwarte groepen waren beperkt.

### *Verminderde nierfunctie*

De blootstelling aan afatinib nam matig toe bij verlaging van de creatinineklaring ( $CrCl$ , berekend volgens Cockcroft Gault), d.w.z. dat voor een patiënt met een  $CrCl$  van 60 ml/min of 30 ml/min de blootstelling ( $AUC_{\tau,ss}$ ) aan afatinib toenam met respectievelijk 13% en 42%, en verminderde met respectievelijk 6% en 20% bij een patiënt met een  $CrCl$  van 90 ml/min of 120 ml/min, vergeleken met een patiënt met een  $CrCl$  van 79 ml/min (mediane  $CrCl$  van de patiënten in de totale geanalyseerde patiëntenpopulatie).

### *Afgenomen leverfunctie*

Voor patiënten met een mild en matig afgenomen leverfunctie, zoals aangetoond door abnormale waarden bij leveronderzoek, bleek geen verband met enige significante verandering in de blootstelling aan afatinib. Er waren beperkte gegevens beschikbaar over een matig en ernstig afgenomen leverfunctie.

### *Andere kenmerken/intrinsieke factoren van de patiënten*

Andere kenmerken/intrinsieke factoren van de patiënten die een significante invloed bleken te hebben op de blootstelling aan afatinib waren: ECOG-prestatiescore, lactaatdehydrogenasegehaltenes, alkalische-fosfatasegehaltenes en totale eiwitten. De omvang van de individuele effecten van deze covariabelen werd niet als klinisch relevant geacht. Een voorgeschiedenis van roken, alcoholconsumptie (beperkte gegevens), of de aanwezigheid van levermetastasen had geen significante invloed op de farmacokinetiek van afatinib.

### Pediatrische patiënten

Na toediening van 18 mg/m<sup>2</sup> afatinib was de steady-state blootstelling (AUC en C<sub>max</sub>) bij pediatrische patiënten van 2 jaar tot jonger dan 18 jaar vergelijkbaar met de steady-state blootstelling waargenomen bij volwassenen die 40-50 mg afatinib kregen (zie ook rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Overige informatie over geneesmiddeleninteracties

#### *Interacties met geneesmiddelopnametransportsystemen*

Uit *in vitro*-gegevens bleek dat interacties van geneesmiddelen met afatinib door remming van de OATP1B1-, OATP1B3-, OATP2B1-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2- en OCT3-transporteiwitten onwaarschijnlijk worden geacht.

#### *Interacties met cytochroom P450 (CYP-enzymen)*

Bij de mens werd gevonden dat enzymgekatalyseerde metabole reacties een verwaarloosbare rol spelen in het metabolisme van afatinib. Ongeveer 2% van de dosis afatinib werd omgezet door FMO3 en de CYP3A4-afhankelijke N-demethylering was te laag om kwantitatief aan te tonen. Afatinib is geen remmer of inductor van CYP-enzymen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel interacties vertoont met andere geneesmiddelen die CYP-enzymen regelen of door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

#### *Effect van UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-remming op afatinib*

Uit *in vitro*-gegevens bleek dat interacties van geneesmiddelen met afatinib door remming van UGT1A1 onwaarschijnlijk worden geacht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Orale toediening van enkelvoudige doses aan muizen en ratten gaf aan dat afatinib een laag risico op acute toxiciteit heeft. Bij onderzoeken naar herhaalde orale dosering tot 26 weken bij ratten en 52 weken bij minivarkens werden voornamelijk effecten gezien op de huid (huidveranderingen, epitheliale atrofie en folliculitis bij ratten), het maagarmstelsel (diarree, maagerosie, epitheliale atrofie bij ratten en minivarkens) en de nieren (papillaire necrose bij ratten). Afhankelijk van de bevinding kwamen deze veranderingen voor bij blootstellingen onder, in het bereik van, of boven klinisch relevante niveaus. Bovendien kwam bij beide soorten door farmacodynamische oorzaken atrofie van het epitheel voor in verschillende organen.

### Reproductietoxiciteit

Door hun werkingsmechanisme kunnen alle geneesmiddelen die zijn gericht op EGFR, waaronder GIOTRIF, schade aan de foetus veroorzaken. Onderzoeken met afatinib naar embryofetale ontwikkeling duiden niet op teratogeniteit. De respectievelijke totale systemische blootstelling (AUC) was ofwel licht verhoogd (2,2 keer bij ratten) of licht verlaagd (0,3 keer bij konijnen) in vergelijking met de waarden bij patiënten.

Radioactief gelabeld afatinib dat oraal aan ratten werd toegediend op dag 11 van lactatie werd uitgescheiden in de moedermelk van de moederdieren.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten tot de maximaal verdraagbare dosis toonde geen significante invloed op de vruchtbaarheid. De totale systemische blootstelling (AUC<sub>0-24</sub>) bij mannelijke en vrouwelijke ratten viel in het bereik of was minder dan gezien bij patiënten (respectievelijk 1,3 keer en 0,51 keer).

Een onderzoek bij ratten tot de maximaal verdraagbare dosis toonde geen significante invloed op de pre-/postnatale ontwikkeling. De hoogste totale systemische blootstelling (AUC<sub>0-24</sub>) bij vrouwelijke ratten was minder dan gezien bij patiënten (0,23 keer).

### Fototoxiciteit

Een *in vitro* 3T3-onderzoek toonde aan dat afatinib mogelijk een risico op fototoxiciteit heeft.

## Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniciteit van GIOTRIF uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Watervrije colloïdale silica (E551)  
Crospovidon (type A)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

##### *GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose (E464)  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E171)  
Talk (E553b)  
Polysorbaat 80 (E433)

##### *GIOTRIF 30, 40 en 50 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose (E464)  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E171)  
Talk (E553b)  
Polysorbaat 80 (E433)  
Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking van PVC/PVDC. Elke blisterverpakking met  $7 \times 1$  filmomhulde tabletten wordt met een zakje droogmiddel verpakt in een aluminium-gelamineerd buitenzakje. De verpakkingen bevatten  $7 \times 1$ ,  $14 \times 1$  of  $28 \times 1$  filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.



## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

### GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

### GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

### GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2013

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
FRANKRIJK

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hier opvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENVERPAKKING (VOUWDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING voor 20 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg afatinib (als dimaleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 × 1 filmomhulde tabletten  
14 × 1 filmomhulde tabletten  
28 × 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GIOTRIF 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM ZAKJE voor 20 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

Boehringer Ingelheim (logo)



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING voor 20 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 20 mg tabletten  
afatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (VOUWDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING voor 30 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg afatinib (als dimaleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 × 1 filmomhulde tabletten  
14 × 1 filmomhulde tabletten  
28 × 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GIOTRIF 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM ZAKJE voor 30 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

Boehringer Ingelheim (logo)

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING voor 30 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 30 mg tabletten  
afatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (VOUWDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING voor 40 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg afatinib (als dimaleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 × 1 filmomhulde tabletten  
14 × 1 filmomhulde tabletten  
28 × 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GIOTRIF 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM ZAKJE voor 40 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

Boehringer Ingelheim (logo)



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING voor 40 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 40 mg tabletten  
afatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (VOUWDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING voor 50 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg afatinib (als dimaleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 × 1 filmomhulde tabletten  
14 × 1 filmomhulde tabletten  
28 × 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GIOTRIF 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM ZAKJE voor 50 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten  
afatinib

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

Boehringer Ingelheim (logo)

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING voor 50 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GIOTRIF 50 mg tabletten  
afatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Niet openen vóór gebruik.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten afatinib**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

GIOTRIF is een geneesmiddel dat de werkzame stof afatinib bevat. Het werkt door de activiteit van een groep eiwitten uit de zogenaamde ErbB-familie (waaronder EGFR [epidermalegroefactorreceptor of ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 en ErbB4) te blokkeren. Deze eiwitten spelen een rol bij de groei en verspreiding van kankercellen, en kunnen worden beïnvloed door veranderingen (mutaties) in de genen die deze eiwitten aanmaken. Door de activiteit van deze eiwitten te blokkeren, kan dit middel de groei en verspreiding van kankercellen remmen.

Dit geneesmiddel wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een specifiek type kanker van de longen (niet-kleincellig longcarcinoom):

- dat herkenbaar is aan een verandering (mutatie) in het EGFR-gen. GIOTRIF kan aan u worden voorgeschreven als uw eerste behandeling of als eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.
- als dat van het plaveiselceltype is en eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u een vrouw bent, als u een laag lichaamsgewicht heeft van minder dan 50 kg of als u nierproblemen heeft. Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan uw arts u extra controleren, aangezien u meer last van bijwerkingen kunt krijgen.
- Als u een voorgeschiedenis van longontsteking (interstitiële longziekte) heeft.
- Als u leverproblemen heeft. Uw arts zal mogelijk leveronderzoek doen. Behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aangeraden als u een ernstige leveraandoening heeft.

- Als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, zoals ernstige droge ogen, ontsteking van de transparante laag aan de voorkant van het oog (hoornvlies) of zweren waarbij het uitwendige deel van het oog is betrokken, of als u contactlenzen draagt.
- Als u een voorgeschiedenis van hartproblemen heeft. Uw arts zal u mogelijk extra willen controleren.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts tijdens het gebruik van dit middel:

- Als u diarree krijgt. Behandeling bij de eerste tekenen van diarree is belangrijk.
- Als u huiduitslag krijgt. Vroegtijdige behandeling van huiduitslag is belangrijk.
- Als u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergert, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) die levensbedreigend kan zijn.
- Als u de volgende klachten heeft: erge pijn in uw maag of darmen, koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken of een harde of opgezwollen buik, omdat deze klachten het gevolg kunnen zijn van een scheur in de wand van uw maag of darmen ('maagdarmperforatie'). Vertel het ook aan uw arts als u vroeger een of meer maagdarmzweren of divertikels (kleine uitstulpingen van de darm) heeft gehad of als u gelijktijdig ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) (worden gebruikt om pijn te verlichten en een zwelling te verminderen) of steroïden (worden gebruikt tegen ontstekingen en allergieën) gebruikt, omdat deze het risico op een maagdarmperforatie kunnen vergroten.
- Als u acuut een rood en pijnlijk oog krijgt of als dit verergert, als uw oog meer gaat tranen, als u wazig ziet en/of als u overgevoelig voor licht wordt. U heeft mogelijk een spoedbehandeling nodig.

Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

GIOTRIF wordt niet geadviseerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GIOTRIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift verkregen heeft.

Wanneer met name de volgende geneesmiddelen voorafgaand aan GIOTRIF worden gebruikt, kunnen zij de bloedspiegels van GIOTRIF verhogen en daarmee de kans op bijwerkingen. De periode tussen het innemen van deze geneesmiddelen en GIOTRIF moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur 6 uur (bij geneesmiddelen die u tweemaal per dag moet innemen) of 12 uur (bij geneesmiddelen die u eenmaal per dag moet innemen) voor of na inname van GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (met uitzondering van shampoos), itraconazol, erytromycine, nelfinavir, saquinavir – worden gebruikt voor de behandeling van verschillende infecties.
- Verapamil, kinidine, amiodaron – worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen.
- Ciclosporine A, tacrolimus – geneesmiddelen die uw afweersysteem beïnvloeden.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van GIOTRIF verminderen:

- Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital – worden gebruikt voor de behandeling van toevallen (epilepsie).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel voor de behandeling van neerslachtigheid (depressie).
- Rifampicine, een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose.

Vraag het uw arts als u twijfelt over het tijdstip van innemen van deze geneesmiddelen.



GIOTRIF kan de bloedspiegels verhogen van andere geneesmiddelen, waaronder ten minste vallen:

- Sulfasalazine, wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen/infecties.
- Rosuvastatine, wordt gebruikt voor het verlagen van cholesterol.

Vertel het uw arts, voordat u deze geneesmiddelen gelijktijdig met GIOTRIF gaat gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Zwangerschap**

U moet voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt. Wanneer u zwanger zou kunnen worden, moet u passende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 1 maand na inname van de laatste dosis van dit middel. Dit omdat het risico bestaat dat het schadelijk is voor het ongeboren kind.

Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal in overleg met u besluiten of de behandeling moet worden voortgezet of niet.

Als u van plan bent om na het innemen van de laatste dosis van dit geneesmiddel zwanger te worden, moet u uw arts om advies vragen omdat het mogelijk is dat uw lichaam dit geneesmiddel nog niet volledig heeft uitgescheiden.

#### **Borstvoeding**

Geef uw kind geen borstvoeding wanneer u dit middel gebruikt, aangezien een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen niet kan worden uitgesloten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Wanneer u last heeft van verschijnselen van de behandeling die van invloed zijn op uw gezichtsvermogen (zoals rode en/of geïrriteerde ogen, droge ogen, tranen, overgevoeligheid voor licht) of op uw concentratie- en reactievermogen, wordt aangeraden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de bijwerkingen verdwenen zijn (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

### **GIOTRIF bevat lactose**

Dit middel bevat een suiker met de naam lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering**

De aanbevolen dosering is elke dag 40 mg.

Uw arts zal mogelijk uw dosis aanpassen (verhogen of verlagen) afhankelijk van hoe goed u dit middel verdraagt.

### **Wanneer moet u dit middel innemen?**

- Het is belangrijk dat u dit middel inneemt zonder voedsel.
- Neem dit middel ten minste 1 uur voor het eten in, of
- Wacht, wanneer u al gegeten heeft, ten minste 3 uur voordat u dit middel inneemt.
- Neem dit middel eenmaal per dag in op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag. Hierdoor kunt u makkelijker onthouden om dit middel in te nemen.
- U mag de tablet niet breken, kauwen of vermalen.
- Slik de tablet in zijn geheel door met een glas niet-koolzuurhoudend water.

GIOTRIF moet u via de mond innemen. Wanneer u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, los deze dan op in een glas niet-koolzuurhoudend water. U mag geen andere vloeistoffen gebruiken. Laat de tablet heel in het water vallen zonder de tablet te vermalen en roer het water gedurende 15 minuten af en toe om, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. Drink de vloeistof direct op. Vul het glas dan opnieuw met water en drink dit op om er zeker van te zijn dat u alles van het middel heeft ingenomen.

Als u niet in staat bent te slikken en u een maagsonde heeft, kan uw arts voorstellen het middel via de sonde in te nemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt ernstigere bijwerkingen krijgen en uw arts onderbreekt mogelijk uw behandeling en kan aanvullende zorg bieden.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis meer dan 8 uur bedraagt, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis minder dan 8 uur bedraagt, sla de vergeten dosis dan over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden.

Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijk in plaats van één) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk dat u dit middel elke dag inneemt, zolang uw arts u dit voorschrijft. Als u dit middel niet inneemt zoals uw arts heeft voorgeschreven, kan uw kanker weer gaan groeien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts wanneer u last heeft van een van de ernstige bijwerkingen, die hieronder genoemd zijn. Het kan zijn dat uw arts in bepaalde gevallen uw behandeling moet onderbreken en uw dosis moet verlagen of de behandeling moet stoppen:

- **Diarree** (zeer vaak; kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).  
Diarree die langer duurt dan 2 dagen of ernstigere diarree kan leiden tot verlies van vocht (vaak; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers), laag kaliumgehalte in het bloed (vaak) en verslechtering van de nierfunctie (vaak). Diarree kan worden behandeld. Vanaf de eerste tekenen van diarree moet u veel drinken. Neem direct contact op met uw arts en begin zo snel mogelijk met een geschikte behandeling tegen diarree. U moet geneesmiddelen tegen diarree voorhanden hebben, voordat u begint met het gebruik van GIOTRIF.
- **Huiduitslag** (zeer vaak).  
Het is belangrijk dat huiduitslag vroegtijdig wordt behandeld. Vertel het uw arts wanneer u huiduitslag krijgt. Wanneer de behandeling tegen huiduitslag niet werkt en de huiduitslag erger wordt (u krijgt bijvoorbeeld blaren of de huid gaat schilferen), moet u uw arts onmiddellijk hierover inlichten, omdat uw arts kan besluiten de behandeling met GIOTRIF te beëindigen. Huiduitslag kan voorkomen of verergeren op plekken die aan zonlicht worden blootgesteld. Bescherming tegen de zon door beschermende kleding en een zonnebrandcrème met UV-filter wordt aanbevolen.

- **Ontsteking van de longen** (soms; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), “interstitiële longziekte” genaamd.  
Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergerd, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts.
- **Oogirritatie of -ontsteking**  
Oogirritatie of -ontsteking kan voorkomen (ontsteking van het oogslimvlies en droge ogen komen vaak voor; ontsteking van het hoornvlies komt soms voor). Vertel het uw arts, wanneer u plotseling oogklachten krijgt of deze verergeren, zoals pijn, roodheid of droge ogen.

Krijgt u een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

De volgende andere bijwerkingen zijn ook gemeld:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- mondzweren en -ontsteking
- nagelinfectie
- verminderde eetlust
- neusbloeding
- misselijkheid
- braken
- jeuk
- droge huid.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- pijn, roodheid, zwelling of schilfering van de huid van uw handen en voeten
- verhoging van leverenzymen (aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase) waargenomen bij bloedonderzoek
- ontsteking van de binnenbekleding van de blaas die gepaard gaat met een branderig gevoel tijdens het plassen en een frequente, dringende aandrang om te plassen (cystitis)
- abnormale smaaksensaties (dysgeusie)
- maagpijn, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, oprisping van het maagzuur
- lipontsteking
- gewichtsverlies
- loopneus
- spierkrampen
- koorts
- nagelproblemen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- een scheur in de wand van uw maag of darmen (maagdarmperforatie).

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige blaarvorming of schilfering van de huid (dit is een aanwijzing voor Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is afatinib. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg afatinib (als dimaleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), watervrije colloïdale silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), polysorbaat 80 (E433).

### Hoe ziet GIOTRIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot geelachtig en rond. Zij hebben in reliëf aan de ene zijde "T20" en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2 of 4 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 7 × 1 filmomhulde tabletten en wordt geleverd in een aluminium zakje samen met een zakje droogmiddel dat niet mag worden ingeslikt.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten** afatinib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

GIOTRIF is een geneesmiddel dat de werkzame stof afatinib bevat. Het werkt door de activiteit van een groep eiwitten uit de zogenaamde ErbB-familie (waaronder EGFR [epidermalegroefactorreceptor of ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 en ErbB4) te blokkeren. Deze eiwitten spelen een rol bij de groei en verspreiding van kankercellen, en kunnen worden beïnvloed door veranderingen (mutaties) in de genen die deze eiwitten aanmaken. Door de activiteit van deze eiwitten te blokkeren, kan dit middel de groei en verspreiding van kankercellen remmen.

Dit geneesmiddel wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een specifiek type kanker van de longen (niet-kleincellig longcarcinoom):

- dat herkenbaar is aan een verandering (mutatie) in het EGFR-gen. GIOTRIF kan aan u worden voorgeschreven als uw eerste behandeling of als eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.
- als dat van het plaveiselceltype is en eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u een vrouw bent, als u een laag lichaamsgewicht heeft van minder dan 50 kg of als u nierproblemen heeft. Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan uw arts u extra controleren, aangezien u meer last van bijwerkingen kunt krijgen.
- Als u een voorgeschiedenis van longontsteking (interstitiële longziekte) heeft.
- Als u leverproblemen heeft. Uw arts zal mogelijk leveronderzoek doen. Behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aangeraden als u een ernstige leveraandoening heeft.

- Als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, zoals ernstige droge ogen, ontsteking van de transparante laag aan de voorkant van het oog (hoornvlies) of zweren waarbij het uitwendige deel van het oog is betrokken, of als u contactlenzen draagt.
- Als u een voorgeschiedenis van hartproblemen heeft. Uw arts zal u mogelijk extra willen controleren.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts tijdens het gebruik van dit middel:

- Als u diarree krijgt. Behandeling bij de eerste tekenen van diarree is belangrijk.
- Als u huiduitslag krijgt. Vroegtijdige behandeling van huiduitslag is belangrijk.
- Als u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergert, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) die levensbedreigend kan zijn.
- Als u de volgende klachten heeft: erge pijn in uw maag of darmen, koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken of een harde of opgezwollen buik, omdat deze klachten het gevolg kunnen zijn van een scheur in de wand van uw maag of darmen ('maagdarmperforatie'). Vertel het ook aan uw arts als u vroeger een of meer maagdarmzweren of divertikels (kleine uitstulpingen van de darm) heeft gehad of als u gelijktijdig ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) (worden gebruikt om pijn te verlichten en een zwelling te verminderen) of steroïden (worden gebruikt tegen ontstekingen en allergieën) gebruikt, omdat deze het risico op een maagdarmperforatie kunnen vergroten.
- Als u acuut een rood en pijnlijk oog krijgt of als dit verergert, als uw oog meer gaat tranen, als u wazig ziet en/of als u overgevoelig voor licht wordt. U heeft mogelijk een spoedbehandeling nodig.

Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

GIOTRIF wordt niet geadviseerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GIOTRIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift verkregen heeft.

Wanneer met name de volgende geneesmiddelen voorafgaand aan GIOTRIF worden gebruikt, kunnen zij de bloedspiegels van GIOTRIF verhogen en daarmee de kans op bijwerkingen. De periode tussen het innemen van deze geneesmiddelen en GIOTRIF moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur 6 uur (bij geneesmiddelen die u tweemaal per dag moet innemen) of 12 uur (bij geneesmiddelen die u eenmaal per dag moet innemen) voor of na inname van GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (met uitzondering van shampoos), itraconazol, erytromycine, nelfinavir, saquinavir – worden gebruikt voor de behandeling van verschillende infecties.
- Verapamil, kinidine, amiodaron – worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen.
- Ciclosporine A, tacrolimus – geneesmiddelen die uw afweersysteem beïnvloeden.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van GIOTRIF verminderen:

- Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital – worden gebruikt voor de behandeling van toevallen (epilepsie).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel voor de behandeling van neerslachtigheid (depressie).
- Rifampicine, een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose.

Vraag het uw arts als u twijfelt over het tijdstip van innemen van deze geneesmiddelen.



GIOTRIF kan de bloedspiegels verhogen van andere geneesmiddelen, waaronder ten minste vallen:

- Sulfasalazine, wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen/infecties.
- Rosuvastatine, wordt gebruikt voor het verlagen van cholesterol.

Vertel het uw arts, voordat u deze geneesmiddelen gelijktijdig met GIOTRIF gaat gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Zwangerschap**

U moet voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt. Wanneer u zwanger zou kunnen worden, moet u passende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 1 maand na inname van de laatste dosis van dit middel. Dit omdat het risico bestaat dat het schadelijk is voor het ongeboren kind.

Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal in overleg met u besluiten of de behandeling moet worden voortgezet of niet.

Als u van plan bent om na het innemen van de laatste dosis van dit geneesmiddel zwanger te worden, moet u uw arts om advies vragen omdat het mogelijk is dat uw lichaam dit geneesmiddel nog niet volledig heeft uitgescheiden.

#### **Borstvoeding**

Geef uw kind geen borstvoeding wanneer u dit middel gebruikt, aangezien een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen niet kan worden uitgesloten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Wanneer u last heeft van verschijnselen van de behandeling die van invloed zijn op uw gezichtsvermogen (zoals rode en/of geïrriteerde ogen, droge ogen, tranen, overgevoeligheid voor licht) of op uw concentratie- en reactievermogen, wordt aangeraden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de bijwerkingen verdwenen zijn (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

### **GIOTRIF bevat lactose**

Dit middel bevat een suiker met de naam lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering**

De aanbevolen dosering is elke dag 40 mg.

Uw arts zal mogelijk uw dosis aanpassen (verhogen of verlagen) afhankelijk van hoe goed u dit middel verdraagt.

### **Wanneer moet u dit middel innemen?**

- Het is belangrijk dat u dit middel inneemt zonder voedsel.
- Neem dit middel ten minste 1 uur voor het eten in, of
- Wacht, wanneer u al gegeten heeft, ten minste 3 uur voordat u dit middel inneemt.
- Neem dit middel eenmaal per dag in op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag. Hierdoor kunt u makkelijker onthouden om dit middel in te nemen.
- U mag de tablet niet breken, kauwen of vermalen.
- Slik de tablet in zijn geheel door met een glas niet-koolzuurhoudend water.

GIOTRIF moet u via de mond innemen. Wanneer u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, los deze dan op in een glas niet-koolzuurhoudend water. U mag geen andere vloeistoffen gebruiken. Laat de tablet heel in het water vallen zonder de tablet te vermalen en roer het water gedurende 15 minuten af en toe om, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. Drink de vloeistof direct op. Vul het glas dan opnieuw met water en drink dit op om er zeker van te zijn dat u alles van het middel heeft ingenomen.

Als u niet in staat bent te slikken en u een maagsonde heeft, kan uw arts voorstellen het middel via de sonde in te nemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt ernstigere bijwerkingen krijgen en uw arts onderbreekt mogelijk uw behandeling en kan aanvullende zorg bieden.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis meer dan 8 uur bedraagt, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis minder dan 8 uur bedraagt, sla de vergeten dosis dan over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden.

Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijk in plaats van één) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk dat u dit middel elke dag inneemt, zolang uw arts u dit voorschrijft. Als u dit middel niet inneemt zoals uw arts heeft voorgeschreven, kan uw kanker weer gaan groeien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts wanneer u last heeft van een van de ernstige bijwerkingen, die hieronder genoemd zijn. Het kan zijn dat uw arts in bepaalde gevallen uw behandeling moet onderbreken en uw dosis moet verlagen of de behandeling moet stoppen:

- **Diarree** (zeer vaak; kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).  
Diarree die langer duurt dan 2 dagen of ernstigere diarree kan leiden tot verlies van vocht (vaak; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers), laag kaliumgehalte in het bloed (vaak) en verslechtering van de nierfunctie (vaak). Diarree kan worden behandeld. Vanaf de eerste tekenen van diarree moet u veel drinken. Neem direct contact op met uw arts en begin zo snel mogelijk met een geschikte behandeling tegen diarree. U moet geneesmiddelen tegen diarree voorhanden hebben, voordat u begint met het gebruik van GIOTRIF.
- **Huiduitslag** (zeer vaak).  
Het is belangrijk dat huiduitslag vroegtijdig wordt behandeld. Vertel het uw arts wanneer u huiduitslag krijgt. Wanneer de behandeling tegen huiduitslag niet werkt en de huiduitslag erger wordt (u krijgt bijvoorbeeld blaren of de huid gaat schilferen), moet u uw arts onmiddellijk hierover inlichten, omdat uw arts kan besluiten de behandeling met GIOTRIF te beëindigen. Huiduitslag kan voorkomen of verergeren op plekken die aan zonlicht worden blootgesteld. Bescherming tegen de zon door beschermende kleding en een zonnebrandcrème met UV-filter wordt aanbevolen.

- **Ontsteking van de longen** (soms; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), “interstitiële longziekte” genaamd.  
Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergerd, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts.
- **Oogirritatie of -ontsteking**  
Oogirritatie of -ontsteking kan voorkomen (ontsteking van het oogslimvlies en droge ogen komen vaak voor; ontsteking van het hoornvlies komt soms voor). Vertel het uw arts, wanneer u plotseling oogklachten krijgt of deze verergeren, zoals pijn, roodheid of droge ogen.

Krijgt u een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

De volgende andere bijwerkingen zijn ook gemeld:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- mondzweren en -ontsteking
- nagelinfectie
- verminderde eetlust
- neusbloeding
- misselijkheid
- braken
- jeuk
- droge huid.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- pijn, roodheid, zwelling of schilfering van de huid van uw handen en voeten
- verhoging van leverenzymen (aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase) waargenomen bij bloedonderzoek
- ontsteking van de binnenbekleding van de blaas die gepaard gaat met een branderig gevoel tijdens het plassen en een frequente, dringende aandrang om te plassen (cystitis)
- abnormale smaaksensaties (dysgeusie)
- maagpijn, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, oprisping van het maagzuur
- lipontsteking
- gewichtsverlies
- loopneus
- spierkrampen
- koorts
- nagelproblemen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- een scheur in de wand van uw maag of darmen (maagdarmperforatie).

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige blaarvorming of schilfering van de huid (dit is een aanwijzing voor Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is afatinib. Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg afatinib (als dimaleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), watervrije colloïdale silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), polysorbaat 80 (E433), indigokarmijn-aluminiumlak (E132).

### Hoe ziet GIOTRIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten zijn donkerblauw en rond. Zij hebben in reliëf aan de ene zijde “T30” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2 of 4 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 7 × 1 filmomhulde tabletten en wordt geleverd in een aluminium zakje samen met een zakje droogmiddel dat niet mag worden ingeslikt.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten afatinib**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

GIOTRIF is een geneesmiddel dat de werkzame stof afatinib bevat. Het werkt door de activiteit van een groep eiwitten uit de zogenaamde ErbB-familie (waaronder EGFR [epidermalegroefactorreceptor of ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 en ErbB4) te blokkeren. Deze eiwitten spelen een rol bij de groei en verspreiding van kankercellen, en kunnen worden beïnvloed door veranderingen (mutaties) in de genen die deze eiwitten aanmaken. Door de activiteit van deze eiwitten te blokkeren, kan dit middel de groei en verspreiding van kankercellen remmen.

Dit geneesmiddel wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een specifiek type kanker van de longen (niet-kleincellig longcarcinoom):

- dat herkenbaar is aan een verandering (mutatie) in het EGFR-gen. GIOTRIF kan aan u worden voorgeschreven als uw eerste behandeling of als eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.
- als dat van het plaveiselceltype is en eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u een vrouw bent, als u een laag lichaamsgewicht heeft van minder dan 50 kg of als u nierproblemen heeft. Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan uw arts u extra controleren, aangezien u meer last van bijwerkingen kunt krijgen.
- Als u een voorgeschiedenis van longontsteking (interstitiële longziekte) heeft.
- Als u leverproblemen heeft. Uw arts zal mogelijk leveronderzoek doen. Behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aangeraden als u een ernstige leveraandoening heeft.

- Als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, zoals ernstige droge ogen, ontsteking van de transparante laag aan de voorkant van het oog (hoornvlies) of zweren waarbij het uitwendige deel van het oog is betrokken, of als u contactlenzen draagt.
- Als u een voorgeschiedenis van hartproblemen heeft. Uw arts zal u mogelijk extra willen controleren.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts tijdens het gebruik van dit middel:

- Als u diarree krijgt. Behandeling bij de eerste tekenen van diarree is belangrijk.
- Als u huiduitslag krijgt. Vroegtijdige behandeling van huiduitslag is belangrijk.
- Als u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergert, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) die levensbedreigend kan zijn.
- Als u de volgende klachten heeft: erge pijn in uw maag of darmen, koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken of een harde of opgezwollen buik, omdat deze klachten het gevolg kunnen zijn van een scheur in de wand van uw maag of darmen ('maagdarmperforatie'). Vertel het ook aan uw arts als u vroeger een of meer maagdarmzweren of divertikels (kleine uitstulpingen van de darm) heeft gehad of als u gelijktijdig ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) (worden gebruikt om pijn te verlichten en een zwelling te verminderen) of steroïden (worden gebruikt tegen ontstekingen en allergieën) gebruikt, omdat deze het risico op een maagdarmperforatie kunnen vergroten.
- Als u acuut een rood en pijnlijk oog krijgt of als dit verergert, als uw oog meer gaat tranen, als u wazig ziet en/of als u overgevoelig voor licht wordt. U heeft mogelijk een spoedbehandeling nodig.

Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

GIOTRIF wordt niet geadviseerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GIOTRIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift verkregen heeft.

Wanneer met name de volgende geneesmiddelen voorafgaand aan GIOTRIF worden gebruikt, kunnen zij de bloedspiegels van GIOTRIF verhogen en daarmee de kans op bijwerkingen. De periode tussen het innemen van deze geneesmiddelen en GIOTRIF moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur 6 uur (bij geneesmiddelen die u tweemaal per dag moet innemen) of 12 uur (bij geneesmiddelen die u eenmaal per dag moet innemen) voor of na inname van GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (met uitzondering van shampoos), itraconazol, erytromycine, nelfinavir, saquinavir – worden gebruikt voor de behandeling van verschillende infecties.
- Verapamil, kinidine, amiodaron – worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen.
- Ciclosporine A, tacrolimus – geneesmiddelen die uw afweersysteem beïnvloeden.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van GIOTRIF verminderen:

- Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital – worden gebruikt voor de behandeling van toevallen (epilepsie).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel voor de behandeling van neerslachtigheid (depressie).
- Rifampicine, een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose.

Vraag het uw arts als u twijfelt over het tijdstip van innemen van deze geneesmiddelen.



GIOTRIF kan de bloedspiegels verhogen van andere geneesmiddelen, waaronder ten minste vallen:

- Sulfasalazine, wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen/infecties.
- Rosuvastatine, wordt gebruikt voor het verlagen van cholesterol.

Vertel het uw arts, voordat u deze geneesmiddelen gelijktijdig met GIOTRIF gaat gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Zwangerschap**

U moet voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt. Wanneer u zwanger zou kunnen worden, moet u passende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 1 maand na inname van de laatste dosis van dit middel. Dit omdat het risico bestaat dat het schadelijk is voor het ongeboren kind.

Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal in overleg met u besluiten of de behandeling moet worden voortgezet of niet.

Als u van plan bent om na het innemen van de laatste dosis van dit geneesmiddel zwanger te worden, moet u uw arts om advies vragen omdat het mogelijk is dat uw lichaam dit geneesmiddel nog niet volledig heeft uitgescheiden.

#### **Borstvoeding**

Geef uw kind geen borstvoeding wanneer u dit middel gebruikt, aangezien een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen niet kan worden uitgesloten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Wanneer u last heeft van verschijnselen van de behandeling die van invloed zijn op uw gezichtsvermogen (zoals rode en/of geïrriteerde ogen, droge ogen, tranen, overgevoeligheid voor licht) of op uw concentratie- en reactievermogen, wordt aangeraden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de bijwerkingen verdwenen zijn (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

### **GIOTRIF bevat lactose**

Dit middel bevat een suiker met de naam lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering**

De aanbevolen dosering is elke dag 40 mg.

Uw arts zal mogelijk uw dosis aanpassen (verhogen of verlagen) afhankelijk van hoe goed u dit middel verdraagt.

### **Wanneer moet u dit middel innemen?**

- Het is belangrijk dat u dit middel inneemt zonder voedsel.
- Neem dit middel ten minste 1 uur voor het eten in, of
- Wacht, wanneer u al gegeten heeft, ten minste 3 uur voordat u dit middel inneemt.
- Neem dit middel eenmaal per dag in op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag. Hierdoor kunt u makkelijker onthouden om dit middel in te nemen.
- U mag de tablet niet breken, kauwen of vermalen.
- Slik de tablet in zijn geheel door met een glas niet-koolzuurhoudend water.

GIOTRIF moet u via de mond innemen. Wanneer u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, los deze dan op in een glas niet-koolzuurhoudend water. U mag geen andere vloeistoffen gebruiken. Laat de tablet heel in het water vallen zonder de tablet te vermalen en roer het water gedurende 15 minuten af en toe om, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. Drink de vloeistof direct op. Vul het glas dan opnieuw met water en drink dit op om er zeker van te zijn dat u alles van het middel heeft ingenomen.

Als u niet in staat bent te slikken en u een maagsonde heeft, kan uw arts voorstellen het middel via de sonde in te nemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt ernstigere bijwerkingen krijgen en uw arts onderbreekt mogelijk uw behandeling en kan aanvullende zorg bieden.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis meer dan 8 uur bedraagt, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis minder dan 8 uur bedraagt, sla de vergeten dosis dan over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden.

Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijk in plaats van één) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk dat u dit middel elke dag inneemt, zolang uw arts u dit voorschrijft. Als u dit middel niet inneemt zoals uw arts heeft voorgeschreven, kan uw kanker weer gaan groeien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts wanneer u last heeft van een van de ernstige bijwerkingen, die hieronder genoemd zijn. Het kan zijn dat uw arts in bepaalde gevallen uw behandeling moet onderbreken en uw dosis moet verlagen of de behandeling moet stoppen:

- **Diarree** (zeer vaak; kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).  
Diarree die langer duurt dan 2 dagen of ernstigere diarree kan leiden tot verlies van vocht (vaak; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers), laag kaliumgehalte in het bloed (vaak) en verslechtering van de nierfunctie (vaak). Diarree kan worden behandeld. Vanaf de eerste tekenen van diarree moet u veel drinken. Neem direct contact op met uw arts en begin zo snel mogelijk met een geschikte behandeling tegen diarree. U moet geneesmiddelen tegen diarree voorhanden hebben, voordat u begint met het gebruik van GIOTRIF.
- **Huiduitslag** (zeer vaak).  
Het is belangrijk dat huiduitslag vroegtijdig wordt behandeld. Vertel het uw arts wanneer u huiduitslag krijgt. Wanneer de behandeling tegen huiduitslag niet werkt en de huiduitslag erger wordt (u krijgt bijvoorbeeld blaren of de huid gaat schilferen), moet u uw arts onmiddellijk hierover inlichten, omdat uw arts kan besluiten de behandeling met GIOTRIF te beëindigen. Huiduitslag kan voorkomen of verergeren op plekken die aan zonlicht worden blootgesteld. Bescherming tegen de zon door beschermende kleding en een zonnebrandcrème met UV-filter wordt aanbevolen.

- **Ontsteking van de longen** (soms; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), “interstitiële longziekte” genaamd.  
Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergerd, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts.
- **Oogirritatie of -ontsteking**  
Oogirritatie of -ontsteking kan voorkomen (ontsteking van het oogslimvlies en droge ogen komen vaak voor; ontsteking van het hoornvlies komt soms voor). Vertel het uw arts, wanneer u plotseling oogklachten krijgt of deze verergeren, zoals pijn, roodheid of droge ogen.

Krijgt u een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

De volgende andere bijwerkingen zijn ook gemeld:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- mondzweren en -ontsteking
- nagelinfectie
- verminderde eetlust
- neusbloeding
- misselijkheid
- braken
- jeuk
- droge huid.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- pijn, roodheid, zwelling of schilfering van de huid van uw handen en voeten
- verhoging van leverenzymen (aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase) waargenomen bij bloedonderzoek
- ontsteking van de binnenbekleding van de blaas die gepaard gaat met een branderig gevoel tijdens het plassen en een frequente, dringende aandrang om te plassen (cystitis)
- abnormale smaaksensaties (dysgeusie)
- maagpijn, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, oprisping van het maagzuur
- lipontsteking
- gewichtsverlies
- loopneus
- spierkrampen
- koorts
- nagelproblemen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- een scheur in de wand van uw maag of darmen (maagdarmperforatie).

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige blaarvorming of schilfering van de huid (dit is een aanwijzing voor Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is afatinib. Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg afatinib (als dimaleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), watervrije colloïdale silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), polysorbaat 80 (E433), indigokarmijn-aluminiumlak (E132).

### Hoe ziet GIOTRIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauw en rond. Zij hebben in reliëf aan de ene zijde “T40” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2 of 4 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 7 × 1 filmomhulde tabletten en wordt geleverd in een aluminium zakje samen met een zakje droogmiddel dat niet mag worden ingeslikt.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten** afatinib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is GIOTRIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

GIOTRIF is een geneesmiddel dat de werkzame stof afatinib bevat. Het werkt door de activiteit van een groep eiwitten uit de zogenaamde ErbB-familie (waaronder EGFR [epidermalegroefactorreceptor of ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 en ErbB4) te blokkeren. Deze eiwitten spelen een rol bij de groei en verspreiding van kankercellen, en kunnen worden beïnvloed door veranderingen (mutaties) in de genen die deze eiwitten aanmaken. Door de activiteit van deze eiwitten te blokkeren, kan dit middel de groei en verspreiding van kankercellen remmen.

Dit geneesmiddel wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een specifiek type kanker van de longen (niet-kleincellig longcarcinoom):

- dat herkenbaar is aan een verandering (mutatie) in het EGFR-gen. GIOTRIF kan aan u worden voorgeschreven als uw eerste behandeling of als eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.
- als dat van het plaveiselceltype is en eerdere behandeling met chemotherapie onvoldoende is gebleken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u een vrouw bent, als u een laag lichaamsgewicht heeft van minder dan 50 kg of als u nierproblemen heeft. Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan uw arts u extra controleren, aangezien u meer last van bijwerkingen kunt krijgen.
- Als u een voorgeschiedenis van longontsteking (interstitiële longziekte) heeft.
- Als u leverproblemen heeft. Uw arts zal mogelijk leveronderzoek doen. Behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aangeraden als u een ernstige leveraandoening heeft.

- Als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, zoals ernstige droge ogen, ontsteking van de transparante laag aan de voorkant van het oog (hoornvlies) of zweren waarbij het uitwendige deel van het oog is betrokken, of als u contactlenzen draagt.
- Als u een voorgeschiedenis van hartproblemen heeft. Uw arts zal u mogelijk extra willen controleren.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts tijdens het gebruik van dit middel:

- Als u diarree krijgt. Behandeling bij de eerste tekenen van diarree is belangrijk.
- Als u huiduitslag krijgt. Vroegtijdige behandeling van huiduitslag is belangrijk.
- Als u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergert, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) die levensbedreigend kan zijn.
- Als u de volgende klachten heeft: erge pijn in uw maag of darmen, koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken of een harde of opgezwollen buik, omdat deze klachten het gevolg kunnen zijn van een scheur in de wand van uw maag of darmen ('maagdarmperforatie'). Vertel het ook aan uw arts als u vroeger een of meer maagdarmzweren of divertikels (kleine uitstulpingen van de darm) heeft gehad of als u gelijktijdig ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) (worden gebruikt om pijn te verlichten en een zwelling te verminderen) of steroïden (worden gebruikt tegen ontstekingen en allergieën) gebruikt, omdat deze het risico op een maagdarmperforatie kunnen vergroten.
- Als u acuut een rood en pijnlijk oog krijgt of als dit verergert, als uw oog meer gaat tranen, als u wazig ziet en/of als u overgevoelig voor licht wordt. U heeft mogelijk een spoedbehandeling nodig.

Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

GIOTRIF wordt niet geadviseerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GIOTRIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift verkregen heeft.

Wanneer met name de volgende geneesmiddelen voorafgaand aan GIOTRIF worden gebruikt, kunnen zij de bloedspiegels van GIOTRIF verhogen en daarmee de kans op bijwerkingen. De periode tussen het innemen van deze geneesmiddelen en GIOTRIF moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur 6 uur (bij geneesmiddelen die u tweemaal per dag moet innemen) of 12 uur (bij geneesmiddelen die u eenmaal per dag moet innemen) voor of na inname van GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (met uitzondering van shampoos), itraconazol, erytromycine, nelfinavir, saquinavir – worden gebruikt voor de behandeling van verschillende infecties.
- Verapamil, kinidine, amiodaron – worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen.
- Ciclosporine A, tacrolimus – geneesmiddelen die uw afweersysteem beïnvloeden.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van GIOTRIF verminderen:

- Carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital – worden gebruikt voor de behandeling van toevallen (epilepsie).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel voor de behandeling van neerslachtigheid (depressie).
- Rifampicine, een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose.

Vraag het uw arts als u twijfelt over het tijdstip van innemen van deze geneesmiddelen.



GIOTRIF kan de bloedspiegels verhogen van andere geneesmiddelen, waaronder ten minste vallen:

- Sulfasalazine, wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen/infecties.
- Rosuvastatine, wordt gebruikt voor het verlagen van cholesterol.

Vertel het uw arts, voordat u deze geneesmiddelen gelijktijdig met GIOTRIF gaat gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Zwangerschap**

U moet voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt. Wanneer u zwanger zou kunnen worden, moet u passende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 1 maand na inname van de laatste dosis van dit middel. Dit omdat het risico bestaat dat het schadelijk is voor het ongeboren kind.

Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal in overleg met u besluiten of de behandeling moet worden voortgezet of niet.

Als u van plan bent om na het innemen van de laatste dosis van dit geneesmiddel zwanger te worden, moet u uw arts om advies vragen omdat het mogelijk is dat uw lichaam dit geneesmiddel nog niet volledig heeft uitgescheiden.

#### **Borstvoeding**

Geef uw kind geen borstvoeding wanneer u dit middel gebruikt, aangezien een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen niet kan worden uitgesloten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Wanneer u last heeft van verschijnselen van de behandeling die van invloed zijn op uw gezichtsvermogen (zoals rode en/of geïrriteerde ogen, droge ogen, tranen, overgevoeligheid voor licht) of op uw concentratie- en reactievermogen, wordt aangeraden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de bijwerkingen verdwenen zijn (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

### **GIOTRIF bevat lactose**

Dit middel bevat een suiker met de naam lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosering**

De aanbevolen dosering is elke dag 40 mg.

Uw arts zal mogelijk uw dosis aanpassen (verhogen of verlagen) afhankelijk van hoe goed u dit middel verdraagt.

### **Wanneer moet u dit middel innemen?**

- Het is belangrijk dat u dit middel inneemt zonder voedsel.
- Neem dit middel ten minste 1 uur voor het eten in, of
- Wacht, wanneer u al gegeten heeft, ten minste 3 uur voordat u dit middel inneemt.
- Neem dit middel eenmaal per dag in op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag. Hierdoor kunt u makkelijker onthouden om dit middel in te nemen.
- U mag de tablet niet breken, kauwen of vermalen.
- Slik de tablet in zijn geheel door met een glas niet-koolzuurhoudend water.

GIOTRIF moet u via de mond innemen. Wanneer u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, los deze dan op in een glas niet-koolzuurhoudend water. U mag geen andere vloeistoffen gebruiken. Laat de tablet heel in het water vallen zonder de tablet te vermalen en roer het water gedurende 15 minuten af en toe om, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. Drink de vloeistof direct op. Vul het glas dan opnieuw met water en drink dit op om er zeker van te zijn dat u alles van het middel heeft ingenomen.

Als u niet in staat bent te slikken en u een maagsonde heeft, kan uw arts voorstellen het middel via de sonde in te nemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt ernstigere bijwerkingen krijgen en uw arts onderbreekt mogelijk uw behandeling en kan aanvullende zorg bieden.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis meer dan 8 uur bedraagt, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Als de tijd tot uw volgende geplande dosis minder dan 8 uur bedraagt, sla de vergeten dosis dan over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden.

Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijk in plaats van één) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk dat u dit middel elke dag inneemt, zolang uw arts u dit voorschrijft. Als u dit middel niet inneemt zoals uw arts heeft voorgeschreven, kan uw kanker weer gaan groeien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts wanneer u last heeft van een van de ernstige bijwerkingen, die hieronder genoemd zijn. Het kan zijn dat uw arts in bepaalde gevallen uw behandeling moet onderbreken en uw dosis moet verlagen of de behandeling moet stoppen:

- **Diarree** (zeer vaak; kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).  
Diarree die langer duurt dan 2 dagen of ernstigere diarree kan leiden tot verlies van vocht (vaak; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers), laag kaliumgehalte in het bloed (vaak) en verslechtering van de nierfunctie (vaak). Diarree kan worden behandeld. Vanaf de eerste tekenen van diarree moet u veel drinken. Neem direct contact op met uw arts en begin zo snel mogelijk met een geschikte behandeling tegen diarree. U moet geneesmiddelen tegen diarree voorhanden hebben, voordat u begint met het gebruik van GIOTRIF.
- **Huiduitslag** (zeer vaak).  
Het is belangrijk dat huiduitslag vroegtijdig wordt behandeld. Vertel het uw arts wanneer u huiduitslag krijgt. Wanneer de behandeling tegen huiduitslag niet werkt en de huiduitslag erger wordt (u krijgt bijvoorbeeld blaren of de huid gaat schilferen), moet u uw arts onmiddellijk hierover inlichten, omdat uw arts kan besluiten de behandeling met GIOTRIF te beëindigen. Huiduitslag kan voorkomen of verergeren op plekken die aan zonlicht worden blootgesteld. Bescherming tegen de zon door beschermende kleding en een zonnebrandcrème met UV-filter wordt aanbevolen.

- **Ontsteking van de longen** (soms; kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), “interstitiële longziekte” genaamd.  
Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u kortademig wordt of uw kortademigheid plotseling verergerd, mogelijk gepaard gaand met hoesten of koorts.
- **Oogirritatie of -ontsteking**  
Oogirritatie of -ontsteking kan voorkomen (ontsteking van het oogslimvlies en droge ogen komen vaak voor; ontsteking van het hoornvlies komt soms voor). Vertel het uw arts, wanneer u plotseling oogklachten krijgt of deze verergeren, zoals pijn, roodheid of droge ogen.

Krijgt u een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

De volgende andere bijwerkingen zijn ook gemeld:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- mondzweren en -ontsteking
- nagelinfectie
- verminderde eetlust
- neusbloeding
- misselijkheid
- braken
- jeuk
- droge huid.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- pijn, roodheid, zwelling of schilfering van de huid van uw handen en voeten
- verhoging van leverenzymen (aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase) waargenomen bij bloedonderzoek
- ontsteking van de binnenbekleding van de blaas die gepaard gaat met een branderig gevoel tijdens het plassen en een frequente, dringende aandrang om te plassen (cystitis)
- abnormale smaaksensaties (dysgeusie)
- maagpijn, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, oprisping van het maagzuur
- lipontsteking
- gewichtsverlies
- loopneus
- spierkrampen
- koorts
- nagelproblemen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- een scheur in de wand van uw maag of darmen (maagdarmperforatie).

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige blaarvorming of schilfering van de huid (dit is een aanwijzing voor Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is afatinib. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg afatinib (als dimaleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), watervrije colloïdale silica (E551), crospovidon type A, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), polysorbaat 80 (E433), indigokarmijn-aluminiumlak (E132).

### Hoe ziet GIOTRIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten zijn donkerblauw en ovaal. Zij hebben in reliëf aan de ene zijde "T50" en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2 of 4 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 7 × 1 filmomhulde tabletten en wordt geleverd in een aluminium zakje samen met een zakje droogmiddel dat niet mag worden ingeslikt.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.