

Detta dokument är den godkända produktinformationen för Giotrif. De ändringar som gjorts sedan det tidigare förfarandet och som rör produktinformationen (EMA/H/C/002280/IB/0046) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Giotrif>

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter
GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter
GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter
GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg afatinib (som dimaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 118 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg afatinib (som dimaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 176 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg afatinib (som dimaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 235 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg afatinib (som dimaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 294 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade tabletter präglade med koden ”T20” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter

Mörkblå, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade tabletter präglade med koden ”T30” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade tabletter präglade med koden ”T40” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter

Mörkblå, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med koden ”T50” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

GIOTRIF som monoterapi är avsett för behandling av

- vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR), som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI
- vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Giotrif ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av läkemedel för cancerbehandling.

EGFR-mutationsstatus ska fastställas före initiering av Giotrif-behandling (se avsnitt 4.4).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 40 mg en gång per dag.

Detta läkemedel ska tas utan föda. Föda ska inte intas under minst 3 timmar före och minst 1 timme efter att detta läkemedel har tagits (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Behandling med Giotrif ska fortsätta tills sjukdomsprogression uppstår eller tills den inte längre tolereras av patienten (se tabell 1 nedan).

Dosökning

Dosökning till maximalt 50 mg/dag kan övervägas hos patienter som tolererar en startdos på 40 mg/dag (d.v.s. i frånvaro av diarré, hudutslag, stomatit, och andra biverkningar med CTCAE grad > 1) under den första behandlingscykeln (21 dagar för EGFR-mutationspositiv NSCLC och 28 dagar för skivepitel-NSCLC). Dosen ska inte ökas hos någon patient där dosen tidigare har sänkts. Den maximala dagliga dosen är 50 mg.

Dosjustering vid biverkningar

Symtomatiska biverkningar (t.ex. svåra/ihållande diarréer eller hudrelaterade biverkningar) kan framgångsrikt hanteras genom behandlingsuppehåll och dossänkningar eller utsättande av behandlingen med Giotrif enligt anvisningar i tabell 1 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 1: Information om dosjustering vid biverkningar

CTCAE ^a biverkningar	Rekommenderad dosering	
Grad 1 eller grad 2	Inget uppehåll ^b	Ingen dosjustering
Grad 2 (utdragen ^c eller icke tolerabel) eller grad ≥ 3	Uppehåll till grad 0/1 ^b	Återuppta doseringen med nedtrappning av dosen i steg om 10 mg ^d

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b Vid diarré ska läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) tas omedelbart och behandlingen ska fortsätta tills de lösa tarmtömningarna upphör.

^c > 48 timmar med diarré/eller > 7 dagar med hudutslag

^d Om patienten inte tolererar 20 mg/dag, ska permanent utsättning av Giotrif övervägas

Om patienten utvecklar akuta eller förvärrade luftvägssymtom ska interstitiell lungsjukdom (ILD) övervägas. Behandlingen ska då avbrytas under utredningen. Om ILD diagnostiseras, ska Giotrif sättas ut och lämplig behandling vid behov påbörjas (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Om en dos missas ska den tas samma dag så snart patienten kommer ihåg det. Om det är mindre än 8 timmar till nästa dos ska patienten inte ta den uteblivna dosen.

Användning av P-glykoproteinhämmare

Om hämmare av P-glykoprotein (P-gp) behöver tas, så ska de ges skilt från GIOTRIF, dvs dosen av P-gp-hämmaren ska tas så långt ifrån i tid som möjligt från GIOTRIF-dosen. Detta betyder helst 6 timmar (för P-gp-hämmare som doseras två gånger dagligen) eller 12 timmar (för P-gp-hämmare som doseras en gång dagligen) från GIOTRIF-dosen (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponering för afatinib visade sig vara ökad hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Justering av startdosen är inte nödvändig hos patienter med mild (eGFR [estimerad glomerulär filtrationshastighet] 60-89 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller kraftigt (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Övervaka patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) och justera GIOTRIF-dosen, om den inte tolereras.

Behandling med GIOTRIF till patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller patienter som får dialys rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Exponering för afatinib ändras inte signifikant hos patienter med mild (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Justering av startdosen är inte nödvändig hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion. Läkemedlet har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Behandling av denna patientgrupp rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av GIOTRIF för en pediatrisk population för indikationen NSCLC.

Behandling av barn eller ungdomar med GIOTRIF stöds inte enligt en klinisk studie som utförts på pediatriska patienter med andra tillstånd (se avsnitt 5.1 och 5.2). Säkerhet och effekt har inte fastställts.

Användning av detta läkemedel för barn och ungdomar rekommenderas därför inte.

Administreringsätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Om intag av hela tabletter inte är möjligt, kan tablettens lösas upp i ungefär 100 ml vatten (icke kolsyrat). Inga andra vätskor ska användas. Släpp tablettens, utan att krossa den, i ett glas dricksvatten. Rör om då och då tills tablettens har löst sig i mycket små partiklar, det kan ta upp till 15 minuter. Dispersionen ska drickas omedelbart. Skölj glaset med ungefär 100 ml vatten som också ska drickas upp. Dispersionen kan även administreras genom en magsond.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot afatinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Utvärdering av EGFR-mutationsstatus

Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det viktigt att välja en väl validerad och robust metodologi för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Diarré

Diarré, inklusive svår diarré har rapporterats vid behandling med GIOTRIF (se avsnitt 4.8). Diarré kan leda till dehydrering med eller utan nedsatt njurfunktion, vilket i sällsynta fall har haft dödlig utgång. Diarré förekom vanligtvis under de första 2 behandlingsveckorna. Diarré av grad 3 förekom oftast inom de 6 första behandlingsveckorna.

Proaktiv hantering av diarré, inklusive adekvat hydrering i kombination med läkemedel mot diarré är viktigt, särskilt under de 6 första behandlingsveckorna, och ska påbörjas vid första tecken på diarré. Läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) ska användas och om nödvändigt ska dosen höjas till den högsta rekommenderade godkända dosen. Läkemedel mot diarré ska finnas lättillgängligt för patienterna så att behandling kan påbörjas vid första tecken på diarré för att sedan fortsätta tills de lösa tarmtömningarna upphört i 12 timmar. Patienter med svår diarré kan tillfälligt behöva avbryta behandlingen med GIOTRIF och dosen kan behöva sänkas eller behandlingen kan behöva sättas ut (se avsnitt 4.2). Patienter som blir dehydrerade kan behöva intravenös administrering av elektrolyter och vätska.

Hudrelaterade biverkningar

Hudutslag/akne har rapporterats hos patienter som behandlas med detta läkemedel (se avsnitt 4.8). I allmänhet manifesteras hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och akneliknande hudutslag som kan uppträda eller försämras på solexponerade ytor. För patienter som exponeras för sol, rekommenderas skyddande klädsel och användning av solskyddsmedel. Tidig behandling (som mjukgörande kräm, antibiotika) av hudreaktioner kan underlätta fortsatt behandling med GIOTRIF. Patienter med svåra hudreaktioner kan även behöva ett tillfälligt behandlingsavbrott, dossänkning (se avsnitt 4.2), ytterligare terapeutiska åtgärder och hänvisning till en specialist för behandling av dessa hudreaktioner.

Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Behandlingen med detta läkemedel ska tillfälligt avbrytas eller avslutas om patienten utvecklar svåra bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Kvinnligt kön, låg kroppsvikt och underliggande nedsatt njurfunktion

Högre exponering för afatinib har observerats hos kvinnliga patienter, patienter med låg kroppsvikt och de med underliggande nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Detta kan medföra en förhöjd risk att utveckla biverkningar särskilt diarré, hudutslag/akne och stomatit. Noggrann övervakning rekommenderas för patienter med dessa riskfaktorer.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Fall av ILD eller ILD-liknande biverkningar (som lunginfiltration, pneumoni, akut andnödssyndrom, allergisk alveolit), inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med GIOTRIF mot NSCLC. ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 0,7 % av patienterna som behandlats med GIOTRIF i alla kliniska studier (inklusive 0,5 % av patienter med CTCAE grad ≥ 3 ILD-liknande biverkningar). Patienter som tidigare har haft ILD har inte studerats.

Alla patienter som plötsligt utvecklar akuta och/eller oförklarliga förvärrade lungsymtom (andnöd, hosta och feber) ska utvärderas noggrant för att utesluta ILD. Behandling med detta läkemedel ska avbrytas under utredningen av dessa symtom. Om ILD diagnostiseras ska GIOTRIF sättas ut permanent och lämplig nödvändig behandling påbörjas (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Fall av leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med detta läkemedel hos färre än 1 % av patienterna. Hos dessa patienter har komplicerande faktorer omfattat leversjukdom i anamnesen och/eller andra samtidiga sjukdomar associerade med progression av underliggande malignitet. Regelbunden uppföljning av leverfunktionen rekommenderas hos patienter med leversjukdom i anamnesen. I de pivotala studierna observerades, efter behandling med 40 mg/dag, förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) av grad 3 hos 2,4 % av patienterna i LUX-Lung 3-studien och 1,6 % av patienterna i LUX-Lung 8-studien, som hade

normala leverfunktionsvärden vid studiestart. Hos LUX-Lung 3-patienterna var förhöjda ALAT/ASAT-värden av grad 3 cirka 3,5 gånger högre hos patienter som hade onormala leverfunktionsvärden vid studiestart. Det förekom inga förhöjda ALAT/ASAT-värden av grad 3 hos patienter med onormala leverfunktionsvärden vid studiestart i LUX-Lung 8-studien (se avsnitt 4.8). Behandlingsuppehåll kan bli nödvändigt för patienter som uppvisar en försämrad leverfunktion (se avsnitt 4.2). Hos patienter som utvecklar kraftigt nedsatt leverfunktion när de tar GIOTRIF ska behandlingen sättas ut.

Gastrointestinala perforationer

Gastrointestinala perforationer, inklusive dödsfall, har under behandling med GIOTRIF rapporterats hos 0,2 % av patienterna i alla randomiserade, kontrollerade kliniska studier. I flertalet av fallen var gastrointestinal perforation associerad med andra kända riskfaktorer, inklusive samtidiga läkemedel som kortikosteroider, NSAID-läkemedel eller antiangiogena läkemedel, underliggande anamnes på gastrointestinal ulceration, underliggande divertikelsjukdom, ålder eller tarmmestaser vid platsen för perforationen. Hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation medan de tar GIOTRIF ska behandlingen sättas ut permanent.

Keratit

Patienter med symtom på en akut eller försämrad ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller rött öga ska omgående remitteras till en oftalmolog. Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas ska behandlingen avbrytas tillfälligt eller avslutas. Om keratit diagnostiseras ska nytta och risker med fortsatt behandling noggrant övervägas. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit, ulcerativ keratit eller mycket torra ögon. Användning av kontaktlinser är också en riskfaktor för keratit och ulceration (se avsnitt 4.8).

Vänsterkammardysfunktion

Vänsterkammardysfunktion har associerats med hämning av HER2. Baserat på tillgängliga data från kliniska prövningar finns inget som talar för att detta läkemedel ger någon biverkning på hjärtats kontraktilitet. Detta läkemedel har dock inte studerats hos patienter med avvikande ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) eller hos de med betydande hjärtsjukdom i anamnesen. Hos patienter med kardiella riskfaktorer och hos de med tillstånd som kan påverka LVEF ska övervakning av hjärtfunktionen övervägas, inklusive mätning av LVEF vid behandlingsstart och under behandling. Hos patienter som utvecklar relevanta tecken/symtom på hjärtbesvär bör uppföljning, inklusive LVEF-mätning, övervägas.

Hos patienter med en ejektionsfraktion under nedre normalgränsen (enligt lokala riktlinjer) bör en utredning av hjärtfunktionen samt ett uppehåll eller en utsättning av behandlingen, övervägas.

P-glykoprotein (P-gp)-interaktioner

Samtidig behandling med starka inducerare av P-gp kan minska exponeringen för afatinib (se avsnitt 4.5).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med transportproteiner

Effekter av p-glykoprotein (P-gp)- och bröstcancerresistensprotein (BCRP)-hämmare på afatinib

In vitro-studier har visat att afatinib är ett substrat till P-gp och BCRP. När den starka P-gp- och BCRP-hämmaren ritonavir (200 mg 2 gånger dagligen i 3 dagar) gavs 1 timme före en singeldos på 20 mg GIOTRIF, ökade exponeringen för afatinib med 48 % (area under kurvan [AUC_{0-∞}]) och med 39 % (maximal plasmakoncentrat [C_{max}]). När ritonavir gavs samtidigt eller 6 timmar efter 40 mg GIOTRIF var däremot den relativa biotillgängligheten för afatinib 119 % (AUC_{0-∞}) och 104 % (C_{max}) respektive 111 % (AUC_{0-∞}) och 105 % (C_{max}). Det rekommenderas därför att starka P-gp-hämmare

(inklusive men inte begränsat till ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itraconazol, erytromycin, verapamil, kinidin, takrolimus, nelfinavir, sakvinavir och amiodaron) inte ska ges samtidigt som GIOTRIF utan helst med 6 eller 12 timmars mellanrum (se avsnitt 4.2).

Effekter av P-gp-inducerare på afatinib

Förbehandling med rifampicin (600 mg en gång dagligen i 7 dagar), som är en potent inducerare av P-gp, minskade exponeringen för afatinib i plasma med 34 % ($AUC_{0-\infty}$) och 22 % (C_{max}) efter administrering av en singeldos på 40 mg GIOTRIF. Starka P-gp-inducerare (inklusive men inte begränsat till rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital eller Johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan minska exponeringen för afatinib (se avsnitt 4.4).

Effekter av afatinib på P-gp-substrat

Baserat på *in vitro*-data är afatinib en måttlig hämmare av P-gp. Baserat på kliniska data kan det dock ses som osannolikt att behandling med GIOTRIF kommer att medföra förändringar av plasmakoncentrationen av andra P-gp-substrat.

Interaktioner med BCRP

In vitro-studier har indikerat att afatinib är ett substrat till och en hämmare av transportören BCRP. Afatinib kan öka biotillgängligheten av oralt administrerade BCRP-substrat (inklusive men inte begränsat till rosuvastatin och sulfasalazin).

Effekt av föda på afatinib

Samtidigt intag av en fettrik måltid med GIOTRIF medförde en signifikant sänkning av exponeringen för afatinib med ungefär 50 % med avseende på C_{max} och 39 % med avseende på $AUC_{0-\infty}$. Detta läkemedel bör ges utan föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Som en försiktighetsåtgärd ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med GIOTRIF. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 1 månad efter avslutad behandling.

Graviditet

Mekanistiskt har alla EGFR-riktade läkemedel potential att orsaka fosterskador.

Djurstudier med afatinib visade inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Djurstudier med afatinib har inte visat några tecken på teratogenicitet vid doser upp till och inklusive maternellt letala nivåer. Önskad förändringar begränsades till toxiska dosnivåer. Systemiska exponeringar uppnådda i djur var dock antingen likvärdiga eller under de nivåer som observerats hos patienter (se avsnitt 5.3).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av detta läkemedel hos gravida kvinnor. Risken för människan är sålunda okänd. Om GIOTRIF används under graviditet eller om patienten blir gravid under, eller efter behandling med GIOTRIF, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från djur har visat att afatinib utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). Baserat på detta är det troligt att afatinib även utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Mödrar ska rådas att undvika amning under behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med afatinib har inte utförts på människa. Tillgängliga prekliniska toxikologiska data har visat effekt på reproduktionsorganen vid högre doser. Därför kan en negativ effekt av detta läkemedel med avseende på fertilitet hos människa inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GIOTRIF har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling har biverkningar i ögonen (ögoninflammation, torra ögon, keratit) rapporterats hos vissa patienter (se avsnitt 4.8) vilket kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Typen av biverkningar var generellt associerade med den EGFR-hämmande verkningsmekanismen hos afatinib. En sammanfattning av alla biverkningar visas i tabell 2. De vanligaste biverkningarna var diarré och hudrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4) samt stomatit och paronyki (se även tabell 3, 4 och 5). Sammantaget ledde dosreducering (se avsnitt 4.2) till en lägre frekvens av vanliga biverkningar.

Hos patienter som behandlats med 40 mg GIOTRIF en gång dagligen förekom dosreduktioner på grund av biverkningar hos 57 % av patienterna i LUX-Lung 3-studien och hos 25 % av patienterna i LUX-Lung 8-studien. Utsättning av behandlingen p.g.a. diarré och hudutslag/akne inträffade hos 1,3 % respektive 0 % i LUX-Lung 3-studien och 3,8 % respektive 2,0 % i LUX-Lung 8-studien.

ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 0,7 % av patienterna behandlade med afatinib. Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inklusive sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys även om det i dessa fall fanns möjliga alternativa etiologier (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

I tabell 2 sammanfattas frekvensen av biverkningar från alla NSCLC-studier och erfarenheter efter godkännande för försäljning med dagliga doser av GIOTRIF på 40 mg eller 50 mg som monoterapi. Följande termer används för att indela biverkningarna efter förekomst: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar per frekvenskategori

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Paronyki ¹	Cystit		
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Dehydrering Hypokalemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Smakförändringar (dysgeusi)		
Ögon		Konjunktivit Torra ögon	Keratit Onormal ögonfranstillväxt	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblödning (epistaxis)	Rinorré	Interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	Diarré Stomatit ² Illamående Kräkningar	Dyspepsi Läppinflammation (keilit)	Pankreatit Gastrointestinal perforation	
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ³ Akneiform dermatit ⁴ Klåda (pruritus) ⁵ Torr hud ⁶	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi) Nagelsjukdomar ⁸		Stevens-Johnsons syndrom ⁷ Toxisk epidermal nekrolys ⁷
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion/ njursvikt		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber (pyrexia)		
Undersökningar		Viktminskning		

¹ Inkluderar paronyki (nagelbandsinfektion), nagelinfektion, inflammation i nagelbädden

² Inkluderar stomatit, aftös stomatit, inflammation i slemhinnor, munsår, erosion i munslemhinnan, erosion i slemhinnor, sår i slemhinnor

³ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁴ Inkluderar akne, pustulär akne, akneiform dermatit

⁵ Inkluderar klåda, generell klåda

⁶ Inkluderar torr hud, narig hud

⁷ Baserat på erfarenheter efter godkännande för försäljning

⁸ Inkluderar nagelsjukdomar, onykolys, nageltoxicitet, onychoclasia, nageltrång, gropiga naglar, onykromades, missfärgade naglar, nageldystrofi, räfflade naglar och onykogryfos

Beskrivning av utvalda biverkningar

Mycket vanliga biverkningar hos GIOTRIF-behandlade patienter som förekom hos minst 10 % av patienterna i LUX-Lung 3- och LUX-Lung 7-studierna sammanfattas enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) gradering i tabell 3 och 4.

Tabell 3: Mycket vanliga biverkningar i LUX-Lung 3-studien

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 229			pemetrexed/ cisplatin N = 111		
Gradering enligt NCI-CTC	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA-terminologi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Paronyki ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Minskad aptit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Näsblödning (epistaxis)	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatit ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Läppinflammation (keilit)	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiform dermatit ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Torr hud ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Klåda (pruritus) ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Undersökningar</i>						
Viktminskning	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Inkluderar paronyki (nagelbandsinfektion), nagelinfektion, inflammation i nagelbädden

² Inkluderar stomatit, aftös stomatit, inflammation i slemhinnor, munsår, erosion i munslemhinnan, erosion i slemhinnor, sår i slemhinnor

³ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁴ Inkluderar akne, pustulär akne, akneiform dermatit

⁵ Inkluderar torr hud, narig hud

⁶ Inkluderar klåda, generell klåda

Tabell 4: Mycket vanliga biverkningar i LUX-Lung 7-studien

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 160			gefitinib N = 159		
Gradering enligt NCI-CTC	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA-terminologi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Paronyki ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystit ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Minskad aptit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemi ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Rinorré ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Näsblödning (epistaxis)	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatit ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Illamående	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Kräkningar	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsi	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lever och gallvägar</i>						
Förhöjt alaninaminotransferas	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Torr hud	32,5	0	0	39,6	0	0
Klåda (pruritus) ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiform dermatit ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Allmänna symptom och/eller symtom vid administrationsstället</i>						
Feber (pyrexia)	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Undersökningar</i>						
Viktminskning	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Inkluderar paronyki (nagelbandsinfektion), nagelinfektion, nagelbäddsinfektion

² Inkluderar cystit, urinvägsinfektion

³ Inkluderar hypokalemi, minskad kaliumnivå i blodet

⁴ Inkluderar rinorré, nasal inflammation

⁵ Inkluderar stomatit, aftös stomatit, inflammation i slemhinnor, munsår, erosion i slemhinnor

⁶ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁷ Inkluderar klåda, generell klåda

⁸ Inkluderar akneiform dermatit, akne

Avvikelse i leverfunktionstest

Avvikelse i leverfunktionstest (inklusive förhöjda ALAT och ASAT) har observerats hos patienter som fått 40 mg GIOTRIF. Dessa ökningsgrader var övervägande övergående och ledde inte till utsättning av behandling. ALAT-stegringar av grad 2 (> 2,5 till 5,0 gånger övre normalvärdet [ULN, *Upper Limit of Normal*]) förekom hos < 8 % av patienterna som behandlades med detta läkemedel. ALAT-stegringar av grad 3 (> 5,0 till 20,0 gånger övre normalvärdet) förekom hos < 4 % av patienterna som behandlades med GIOTRIF (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Mycket vanliga biverkningar hos GIOTRIF-behandlade patienter som förekom hos minst 10 % av patienterna i LUX-Lung 8-studien sammanfattas enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)-gradering i tabell 5.

Tabell 5: Mycket vanliga biverkningar i LUX-Lung 8-studien*

	GIOTRIF (40 mg/dag) N = 392			erlotinib N = 395		
NCI-CTC-gradering	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA-terminologi	%	%	%	%	%	%
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Paronyki ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Minskad aptit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatit ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Illamående	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Utslag ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiform dermatit ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Rapporterad frekvens av biverkningar hos patienter oberoende av kausalitet.

¹ Inkluderar paronyki (nagelbandsinfektion), nagelinfektion och nagelbäddinfektion

² Inkluderar stomatit, aftös stomatit, slemhinneinflammation, munsår, erosion i munslemhinnan, erosion i slemhinnor, mukosalt sår

³ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁴ Inkluderar akne, pustulär akne, akneiform dermatit

Avvikelse i leverfunktionstest

Avvikelse i leverfunktionstest (inklusive förhöjda ALAT och ASAT) har observerats hos patienter som fått 40 mg GIOTRIF. Dessa ökningarna var övervägande övergående och ledde inte till utsättning av behandling. Förhöjda ALAT-värden av grad 2 förekom hos 1 % och av grad 3 hos 0,8 % av de patienter som behandlades med GIOTRIF (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Den högsta dos av afatinib som studerats hos ett begränsat antal patienter i kliniska fas I-studier var 160 mg en gång dagligen i 3 dagar och 100 mg en gång dagligen i 2 veckor. Biverkningarna som observerades var huvudsakligen dermatologiska (hudutslag/akne) och från magtarmkanalen (speciellt diarré). Överdoser hos 2 friska ungdomar (360 mg, som en del av ett blandat läkemedelsintag) associerades med biverkningarna illamående, kräkningar, kraftlöshet, yrsel, huvudvärk, magsmärta och förhöjt amylas (< 1,5 gånger övre normalvärdet). Båda individerna återhämtade sig från dessa biverkningar.

Behandling

Ingen specifik antidot mot överdosering av detta läkemedel finns. Vid misstänkt överdosering ska behandling med GIOTRIF avbrytas och symptomatisk behandling påbörjas.

Om indicerat kan eliminering av icke-absorberat afatinib uppnås genom kräkningar eller ventrikelsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EB03

Verkningsmekanism

Afatinib är en potent och selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Afatinib binder kovalent till och blockerar irreversibelt signalering från alla homo-och heterodimerer utgörande ErbB-familjemedlemmarna EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 och ErbB4.

Farmakodynamisk effekt

Avvikande ErbB-signalering som utlösts av receptormutationer och/eller amplifiering och/eller överuttryck av receptorligand bidrar till den maligna fenotypen. Mutation av EGFR utgör en särskild molekylär subtyp av lungcancer.

I prekliniska sjukdomsmodeller med ohämmad ErbB-medierad signalering blockerade afatinib, givet som monoterapi, effektivt ErbB-receptorn vilket resulterade i hämmad tumörtillväxt eller tumörregression. NSCLC-tumörer med vanliga aktiverande EGFR-mutationer (Del 19, L858R) och flera mindre vanliga EGFR-mutationer i exon 18 (G719X) och exon 21 (L861Q) är särskilt känsliga för afatinibbehandling både vid prekliniska och kliniska betingelser. Begränsad preklinisk/klinisk aktivitet observerades i NSCLC-tumörer med insertionsmutation i exon 20.

Tillkomsten av en sekundär T790M-mutation är en huvudsaklig mekanism för förvärvad resistens mot afatinib. Gendosen av den T790M-innehållande allelen korrelerar med graden av resistens *in vitro*. T790M-mutationen hittas i ungefär hälften av patientens tumörer vid sjukdomsprogress vid afatinibbehandling, varför T790M-inriktade EGFR TKI:er kan betraktas som ett alternativ för nästa linjes behandling. Andra tänkbara mekanismer för resistens mot afatinib har föreslagits prekliniskt och MET-genamplifiering har observerats kliniskt.

Klinisk effekt och säkerhet

GIOTRIF till patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-mutationer

LUX-Lung 3

Effekt och säkerhet för GIOTRIF vid första linjens behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC (stadium IIIB och IV) utvärderades i en global, randomiserad, öppen multicenterstudie. Patienterna screenades för förekomst av 29 olika EGFR-mutationer med hjälp av en PCR-metod (polymerase chain reaction) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Patienterna randomiserades (2:1) till behandling med 40 mg GIOTRIF en gång dagligen eller upp till 6 cykler av pemetrexed/cisplatin. Av de randomiserade patienterna var 65 % kvinnor, medianåldern var 61 år, värdet på ECOG performance status vid studiestart var 0 (39 %) eller 1 (61 %), 26 % var kaukasier och 72 % asiater. 89 % av patienterna hade vanliga EGFR-mutationer (Del 19 eller L858R).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) bedömd i en oberoende granskning. De sekundära effektmåttarna innefattade total överlevnad (overall survival, OS) och objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR). Då analysen genomfördes den 14 november 2013 hade 176 patienter (76,5 %) i afatinibarmen respektive 70 patienter (60,9 %) i kemoterapiarmen haft någon händelse som bidrog till PFS-analysen, d.v.s. sjukdomsprogression bedömd av en central, oberoende granskning alternativt dödsfall. Effektnesultatet framgår av figur 1, tabell 6 och 7.

LUX-Lung 6

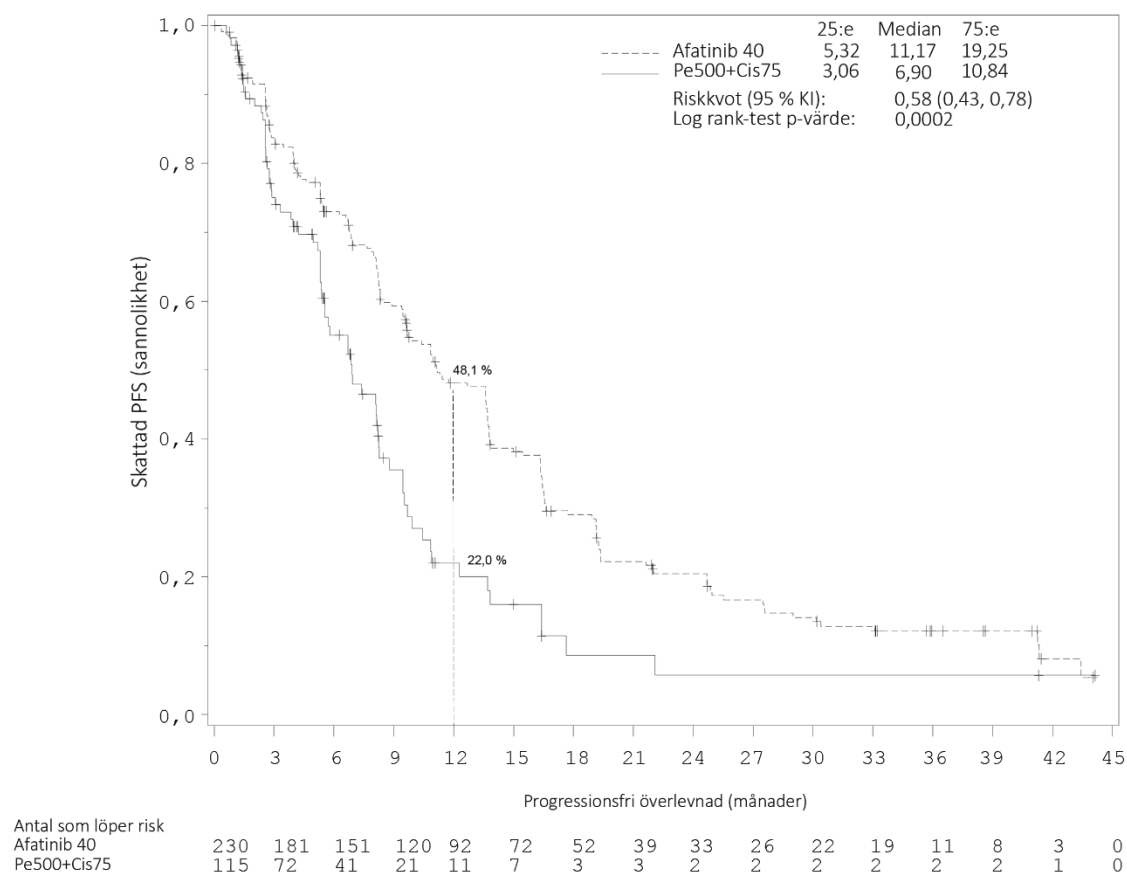
Effekt och säkerhet för GIOTRIF hos asiatiska patienter med EGFR-mutationspositivt, lokalt avancerat eller metastaserat lungadenokarcinom i stadium IIIB/IV bedömdes i en randomiserad, öppen

multicenterstudie. I likhet med studien LUX-Lung 3 screenades patienter med tidigare obehandlad NSCLC med avseende på EGFR-mutationer med hjälp av TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Av de randomiserade patienterna var 65 % kvinnor, medianåldern var 58 år och alla patienter var av asiatisk etnicitet. Patienter med vanliga EGFR-mutationer utgjorde 89 % av studiepopulationen.

Det primära effektmåttet var PFS bedömt i en central, oberoende granskning. De sekundära effektmåttarna innefattade OS och ORR.

Båda studierna visade en signifikant förbättring av PFS hos EGFR-mutationspositiva patienter behandlade med GIOTRIF jämfört med kemoterapi. Effektsresultaten sammanfattas i figur 1 (LUX-Lung 3) och tabellerna 6 och 7 (LUX-Lung 3 och 6). Tabell 7 visar resultaten i patientsubgrupperna med två vanliga EGFR-mutationer – Del 19 och L858R.

Figur 1. Kaplan-Meier kurva för PFS per behandlingsgrupp, efter oberoende granskning, i LUX-Lung 3 studien (Total patientpopulation)



Tabell 6: Effektsresultat för GIOTRIF jämfört med pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3)
gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) (Oberoende granskning)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	pemetrexed/ cisplatin (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	gemcitabin/ cisplatin (N = 122)
Progressionsfri överlevnad (PFS) Månader (median)	11,2	6,9	11,0	5,6
Riskkvot (HR) (95 % KI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-värde ¹	0,0002		< 0,0001	
1-år PFS-rate	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektiv responsrate (ORR) (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Oddsquot (OR) (95 % KI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-värde ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Total överlevnad (OS) Månader (median)	28,2	28,2	23,1	23,5
Riskkvot (HR) (95 % KI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-värde ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-värde för PFS/OS baserat på stratifierat log rank-test; p-värde för objective response rate baserat på logistisk regression

² CR = complete response (fullständig respons); PR = partial response (partiell respons);

Tabell 7: PFS- och OS-effektresultat för GIOTRIF jämfört med pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) gemcitabin/cisplatin (LUX-Lung 6) i de fördefinierade EGFR-mutationssubgrupperna Del 19 och L858R (oberoende granskning)

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

¹ p-värde för PFS/OS baserat på stratifierat log rank-test

I den fördefinierade subgruppen med vanliga mutationer (Del 19 kombinerat med L858R) för GIOTRIF och kemoterapi var PFS-medianen 13,6 månader respektive 6,9 månader (riskkvot 0,48; 95 % konfidensintervall 0,35-0,66; $p < 0,0001$; $N = 307$) i LUX-Lung 3, och 11,0 månader respektive 5,6 månader (riskkvot 0,24; 95 % konfidensintervall 0,17-0,35; $p < 0,0001$; $N = 324$) i LUX-Lung 6.

Nyttan i form av PFS åtföljdes av en förbättring av sjukdomsrelaterade symtom och förlängd tid före försämring (se tabell 8). Medelbedömningen av total livskvalitet över tid, allmän hälsostatus och fysisk, roll-, kognitiv, social och emotionell funktion var signifikant bättre för GIOTRIF.

Tabell 8: Jämförelse av resultat med avseende på symtom för GIOTRIF jämfört med kemoterapi i studierna LUX-Lung 3 och LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Hosta	Dyspné	Smärta
% av patienter med förbättring ^a	67 % mot 60 %; p = 0,2133	65 % mot 50 %; p = 0,0078	60 % mot 48 %; p = 0,0427
Förlängd mediantid före försämring (månader) ^{a,b}	27,0 mot 8,0 Riskkvot 0,60; p = 0,0062	10,4 mot 2,9 Riskkvot 0,68; p = 0,0129	4,2 mot 3,1 Riskkvot 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Hosta	Dyspné	Smärta
% av patienter med förbättring ^a	76 % mot 55 %; p = 0,0003	71 % mot 48 %; p < 0,0001	65 % mot 47 %; p = 0,0017
Förlängd mediantid före försämring (månader) ^{a,b}	31,1 mot 10,3 Riskkvot 0,46; p = 0,0001	7,7 mot 1,7 Riskkvot 0,53; p < 0,0001	6,9 mot 3,4 Riskkvot 0,70; p = 0,0220

^a värden presenteras för GIOTRIF mot kemoterapi, p-värde baserat på logistisk regression

^b p-värde för tid till försämring baserat på stratifierat log rank-test

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 var en enkelarmad fas II-studie med 129 EGFR TKI-naiva patienter med lungadenokarcinom i stadium IIIB eller IV med EGFR mutationer. Patienter inkluderades i första linjens (N = 61) eller andra linjens (N = 68) behandling (d.v.s. efter svikt på 1 tidigare kemoterapieregim). Hos 61 patienter som fick första linjens behandling var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) 65,6 % och sjukdomskontrollfrekvens (Disease Control Rate) (DCR) 86,9 % enligt oberoende granskning. Median PFS var 12,0 månader enligt oberoende granskning. Effekten var lika hög för patienter som tidigare fått kemoterapi (N = 68; ORR 57,4 %; median PFS 8 månader enligt oberoende granskning). Den uppdaterade medianen för OS vid första och andra linjens behandling var 31,7 respektive 23,6 månader.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 är en randomiserad, global, öppen fas-IIb-studie som undersöker effekt och säkerhet för GIOTRIF hos patienter med lokalt avancerat eller metastaserat lungadenokarcinom (stadium IIIB eller IV) med EGFR-mutationer i första linjens behandling. Patienterna screenades för aktiverande EGFR-mutationer (Del 19 och/eller L858R) med hjälp av TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Patienterna (N = 319) randomiserades (1:1) till att få GIOTRIF 40 mg peroralt en gång per dag (N = 160) eller gefitinib 250 mg peroralt en gång per dag (N = 159). Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationsstatus (Del 19; L858R) och närvaro av metastaser i hjärnan (ja; nej).

Bland de patienter som randomiserades var 62 % kvinnor, medianåldern var 63 år, 16 % av patienterna hade metastaser i hjärnan, värdet på ECOG performance status vid studiestart var 0 (31 %) eller 1 (69 %), 57 % var asiater och 43 % var icke-asiater. Patienterna hade ett tumörprov med en EGFR-mutation som kategoriserats som antingen en exon 19-deletion (58 %) eller som exon 21 L858R-substitutioner (42 %).

De båda primära effektmåten innefattar PFS (progressionsfri överlevnad) genom oberoende granskning och OS (total överlevnad). Sekundära effektmått innefattar ORR (bekräftad objektiv responsfrekvens) och DCR (sjukdomskontrollfrekvens). GIOTRIF förbättrade PFS och ORR hos EGFR-mutationspositiva patienter signifikant jämfört med gefitinib. Effektsresultaten har sammanfattats i tabell 9.

Tabell 9: Effekteresultat för GIOTRIF jämfört med gefitinib (LUX-Lung 7), baserat på den primära analysen från augusti 2015.

	GIOTRIF (N = 160)	gefitinib (N = 159)	Riskkvot/ oddskvot (95 % KI) p-värde²
Median PFS (månader), totala studiepopulationen	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18 månaders PFS-rate	27 %	15 %	
24 månaders PFS-rate	18 %	8 %	
Median OS (månader)¹, totala studiepopulationen	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Överlevande vid 18 månader	71 %	67 %	
Överlevande vid 24 månader	61 %	51 %	
Objektiv responsrate (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ OS-resultat baserade på primär OS-analys från april 2016 vid händelsefrekvenser på 109 (68,1 %) och 117 (73,6 %) i GIOTRIF- respektive gefitinibarmarna

² p-värde för PFS/OS baserad på stratifierat log rank-test; p-värde för objektiv responsfrekvens baserat på stratifierad logistisk regression

³ CR = komplett respons (complete response); PR = partiell respons

Riskkvoten för PFS för patienter med DEL 19-mutationer och L858R-mutationer var 0,76 (95 % KI [0,55; 1,06]; p = 0,1071), och 0,71 (95 % KI [0,47; 1,06]; p = 0,0856) för afatinib respektive gefitinib.

Analys av effekten av GIOTRIF hos patienter med tumörer med ovanliga EGFR-mutationer (LUX-Lung 2, -3 och -6) som inte tidigare behandlats med EGFR TKI

I tre kliniska prövningar av GIOTRIF med prospektiv tumör-genotypning (fas 3-prövningarna LUX-Lung 3 och -6 och fas 2-prövningen med en enda behandlingsgrupp LUX-Lung 2) genomfördes en analys av data från totalt 75 patienter som inte tidigare behandlats med TKI och med avancerade (stadium IIIb-IV) lungadenokarcinom med ovanliga EGFR-mutationer, vilka definierades som alla mutationer undantaget Del 19- och L858R-mutationer. Patienter behandlades med GIOTRIF 40 mg (alla tre prövningar) eller 50 mg (LUX-Lung 2) peroralt en gång dagligen.

Hos patienter med tumörer med antingen G719X (N = 18), L861Q (N = 16) eller S768I-substitutionsmutation (N = 8) var bekräftad ORR 72,2 %, 56,3 % respektive 75,0 % och median responsduration 13,2 månader, 12,9 månader respektive 26,3 månader.

Hos patienter med tumörer med exon 20-insertioner (N = 23) var bekräftad ORR 8,7 % och median responsduration 7,1 månader. Hos patienter med tumörer med *de novo* T790M-mutationer (N = 14) var bekräftad ORR 14,3 % och median responsduration 8,3 månader.

GIOTRIF till patienter med NSCLC av skivepiteltyp

Effekt och säkerhet för GIOTRIF som andra linjens behandling av patienter med avancerad NSCLC av skivepiteltyp undersöktes i en randomiserad, öppen, global fas III-studie LUX-Lung 8. Patienter som fick minst 4 cykler platinabaserad behandling i första linjen randomiserades därefter 1:1 till GIOTRIF 40 mg per dag eller erlotinib 150 mg per dag fram till progression. Randomiseringen stratifierades efter etnicitet (östasiatisk mot icke-östasiatisk). Primärt effektmått var PFS (progressionsfri överlevnad). OS (total överlevnad) var det viktigaste sekundära effektmåttet. Andra sekundära effektmått var ORR (bekräftad objektiv responsfrekvens), DCR (sjukdomskontrollfrekvens), förändrad tumörstorlek och HRQOL (hälsorelaterad livskvalitet). Bland 795 randomiserade patienter var majoriteten män (84 %), vita (73 %), rökare eller före detta rökare (95 %) med funktionsstatus ECOG 1 (67 %) och ECOG 0 (33 %) vid studiestart.

Andra linjens GIOTRIF förbättrade signifikant PFS och OS hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp jämfört med erlotinib. Effekten vid tiden för den primära analysen av OS inklusive alla randomiserade patienter har sammanfattats i figur 2 och tabell 10.

Tabell 10: Effektnresultat för GIOTRIF jämfört med erlotinib i LUX-Lung 8, baserat på den primära analysen av OS inklusive alla randomiserade patienter

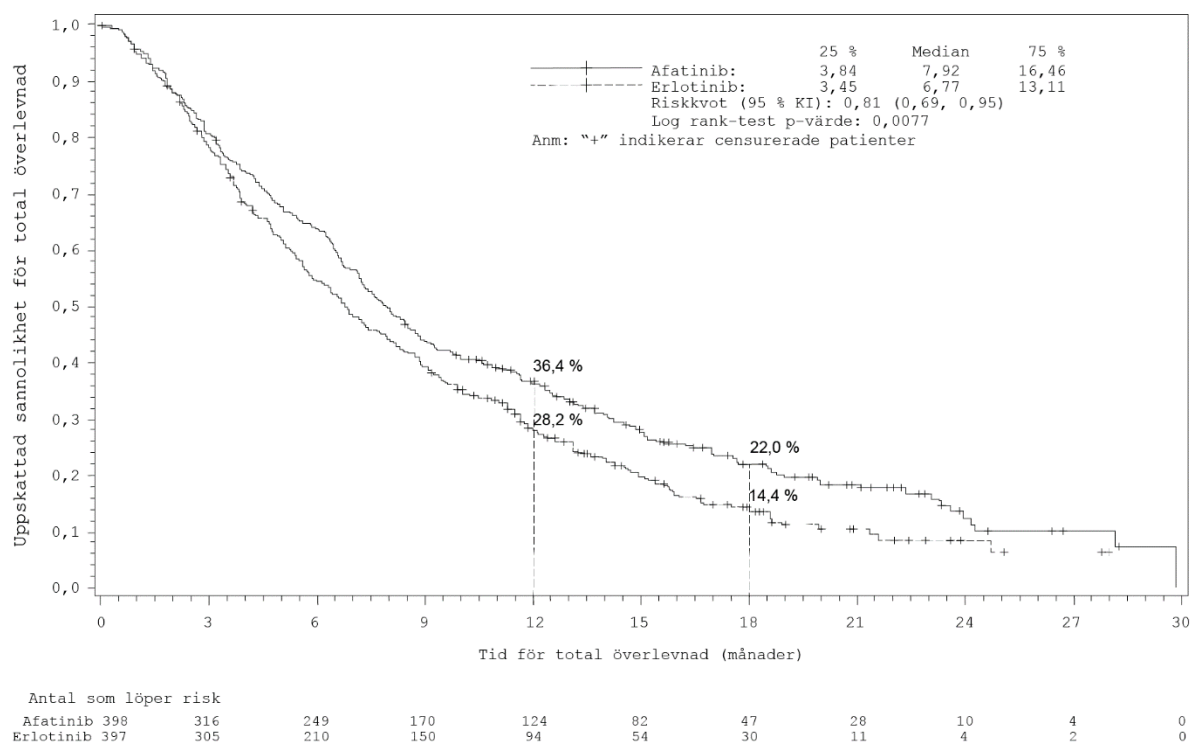
	GIOTRIF (N = 398)	erlotinib (N = 397)	Risikkvot/ oddskvot (95 % KI)	p-värde²
PFS månader (median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS månader (median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Överlevande vid 12 månader	36,4 %	28,2 %		
Överlevande vid 18 månader	22,0 %	14,4 %		
ORR (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Svarets varaktighet månader (median)	7,29	3,71		

¹ CR = fullständig respons; PR = partiell respons

² p-värde för PFS/OS baserat på stratifierat log-rank-test; p-värde för ORR baserat på logistisk regression

Den totala risikkvoten för överlevnad för patienter < 65 år var 0,68 (95 % KI 0,55, 0,85) och för patienter som var 65 år eller äldre 0,95 (95 % KI 0,76, 1,19).

Figur 2: Kaplan-Meier kurva för OS per behandlingsgrupp i LUX-Lung 8



Den gynnsamma PFS åtföljdes av en förbättring av sjukdomsrelaterade symtom och en förlängd tid till

försämring (se tabell 11).

Tabell 11: Utfall för symptom för GIOTRIF resp. erlotinib i studien LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Hosta	Dyspné	Smärta
% patienter som förbättrats ^{a, c}	43 % mot 35 % p = 0,0294	51 % mot 44 % p = 0,0605	40 % mot 39 % p = 0,7752
Förlängd tid till försämring (månader) ^{b, c}	4,5 mot 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 mot 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 mot 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

^a värden presenterade för GIOTRIF mot erlotinib, p-värde baserat på logistisk regression

^b p-värde för tid till försämring baserat på stratifierat log-rank-test

^c p-värden har inte kompenserats för multiplicitet

Effekt vid EGFR-negativa tumörer har inte fastställts.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för detta läkemedel för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC-indikationer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Studier har dock genomförts på pediatrika patienter med andra tillstånd.

I en öppen fas I/II, doseskalerings-, multicenterstudie utvärderades säkerhet och effekt för GIOTRIF hos pediatrika patienter i åldern 2 år upp till 18 år. Patienter med recidiverande/refraktära neuroektodermala tumörer, rabdomyosarkom och/eller andra solida tumörer med känd påverkan på ErbB-signalerings oavsett tumörhistologi inkluderades. Totalt 17 patienter behandlades i studiens dositerande del. I expansionsdelen för den maximalt tolererade dosen (MTD) fick 39 patienter GIOTRIF i dosen 18 mg/m²/dag. Patienturvalet gjordes utifrån biomarkörer som påverkar ErbB-signalerings. I expansionsdelen observerades inga objektiva responser hos 38 patienter, däribland 6 patienter med refraktärt högradigt gliom (HGG), 4 patienter med diffust internt pontingliom (DIPG), 8 patienter med ependymom och 20 patienter med andra histologier. En patient med neuroglial tumör i hjärnan med en CLIP2-EGFR-genfusion hade en bekräftad partiell respons (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Biverkningsprofilen för GIOTRIF hos pediatrika patienter överensstämde med den säkerhetsprofil som ses hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av GIOTRIF observerades C_{max} för afatinib cirka 2 till 5 timmar efter dosering. C_{max} och AUC_{0-∞} ökade något mer än proportionellt i dosintervallet 20 mg till 50 mg GIOTRIF. Systemisk exponering för afatinib sänks med 50 % (C_{max}) och 39 % (AUC_{0-∞}), om det ges tillsammans med en fettrik måltid jämfört med administrering på fastande mage. Baserat på populationsfarmakokinetiska data från kliniska studier på olika tumörtyper, observerades en medelsänkning av AUC_{τ,ss} på 26 % om föda intagits inom 3 timmar före och 1 timme efter intag av GIOTRIF. Därför ska inte föda intas minst 3 timmar före och minst 1 timme efter att GIOTRIF tagits (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Distribution

In vitro är bindningen av afatinib till humana plasmaproteiner cirka 95 %. Afatinib binder till protein både icke-kovalent (vanlig proteinbindning) och kovalent.

Metabolism

Enzymkatalyserade metaboliska reaktioner spelar en försumbar roll för afatinib *in vivo*. Kovalenta proteinaddukter utgjorde de huvudsakliga cirkulerande metaboliterna av afatinib.

Eliminering

Hos människan utsöndras afatinib huvudsakligen via feces. Efter administrering av en oral lösning med 15 mg afatinib, återfanns 85,4 % av dosen i feces och 4,3 % i urinen. Modersubstansen afatinib utgjorde 88 % av den återfunna dosen. Afatinib elimineras med en effektiv halveringstid på cirka 37 timmar. Alltså var tiden för att uppnå steady-state plasmakoncentrationer för afatinib vid upprepad dosering av afatinib 8 dagar, vilket resulterade i en 2,77-faldig ($AUC_{0-\infty}$) och 2,11-faldig (C_{max}) ackumulering. En terminal halveringstid på 344 timmar uppskattades för patienter som behandlades med afatinib i mer än 6 månader.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 5 % av en singeldos afatinib utsöndras via njurarna. Exponering för afatinib hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfördes med friska frivilliga efter en singeldos på 40 mg GIOTRIF. Försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion ($n = 8$; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² enligt Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-formeln) uppvisade en exponering på 101 % (C_{max}) och 122 % (AUC_{0-tz}) jämfört med friska kontroller. Försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion ($n = 8$; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² enligt MDRD-formeln) uppvisade en exponering på 122 % (C_{max}) och 150 % (AUC_{0-tz}) jämfört med friska kontroller. Baserat på denna prövning samt en populationsfarmakokinetisk dataanalys från kliniska prövningar vid olika tumörtyper, kan man dra slutsatsen att justeringar av startdosen hos patienter med mild (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller kraftigt (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion inte är nödvändiga, men patienter med kraftig nedsättning bör övervakas (se "Populationsfarmakokinetisk analys i speciella patientgrupper" nedan och i avsnitt 4.2). GIOTRIF har inte studerats hos patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos patienter som får dialys.

Nedsatt leverfunktion

Afatinib elimineras främst via biliär/fekal utsöndring. Individer med mild (Child-Pugh A) eller måttlig (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion hade liknande exponering jämfört med friska frivilliga efter en singeldos på 50 mg GIOTRIF. Detta överensstämmer med farmakokinetiska data från kliniska studier på olika tumörtyper (se "Populationsfarmakokinetisk analys i speciella patientgrupper" nedan). Ingen justering av startdosen anses vara nödvändig för patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för afatinib har inte studerats på individer med kraftigt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Populationsfarmakokinetisk analys i speciella patientgrupper

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 927 cancerpatienter (764 med NSCLC) som fick GIOTRIF som monoterapi. Ingen justering av startdosen ansågs vara nödvändig för följande testade faktorer.

Ålder

Ingen signifikant påverkan av ålder (intervall: 28 till 87 år) kunde observeras för afatinibs farmakokinetik.

Kroppsvikt

Plasmaexponering ($AUC_{\tau,ss}$) ökade 26 % för en patient som väger 42 kg (2,5:e percentilen) och minskade med 22 % för en patient som väger 95 kg (97,5:e percentilen) relativt mot en patient som väger 62 kg (medelkroppsvikt hos patienter i hela patientpopulationen).

Kön

Kvinnliga patienter hade 15 % högre plasmaexponering ($AUC_{\tau,ss}$ kroppsvikt-korrigerat) än manliga patienter.

Etnicitet

Etnicitet hade ingen påverkan enligt en populationsfarmakokinetisk analys av afatinib, inklusive patienter av asiatisk, vit och svart etnicitet. Endast begränsad data finns från svart etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Exponering för afatinib ökade måttligt vid sänkt kreatininclearance (CrCL, beräknat enligt Cockcroft Gault), t.ex. hos patienter med CrCL på 60 ml/min eller 30 ml/min ökade exponeringen ($AUC_{\tau,ss}$) för afatinib med 13 % respektive 42 % och minskade med 6 % respektive 20 % hos patienter med CrCL på 90 eller 120 ml/min jämfört med en patient med CrCL på 79 ml/min (medianvärdet CrCL för hela patientpopulationen).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, vilka identifierades med avvikande leverfunktionstest, korrelerade inte med någon signifikant ändring av afatinibexponering. Endast begränsade data var tillgängliga för patienter med måttlig och kraftigt nedsatt leverfunktion.

Andra patientgrupper/faktorer

Patientgrupper/faktorer som kan ha en signifikant påverkan på exponeringen av afatinib var: ECOG performance status, laktatdehydrogenasnivåer, alkaliskt fosfatasnivåer samt total protein. Den individuella storleken på effekten av dessa variabler ansågs sakna klinisk relevans. Anamnes på rökning, alkoholkonsumtion (begränsade data) eller förekomst av levermetastaser hade ingen signifikant inverkan på afatinibs farmakokinetik.

Pediatrik population

Efter administrering av 18 mg/m² afatinib var exponeringen vid steady-state (AUC och C_{max}) hos pediatrika patienter i åldern 2 år upp till 18 år jämförbar med den som observerades hos vuxna som fick 40-50 mg afatinib (information om pediatrik användning finns även i avsnitt 4.2).

Övrig information om interaktion med andra läkemedel

Interaktioner med transportsystem för läkemedelsupptag

In vitro-data tyder på att interaktioner med andra läkemedel och afatinib på grund av hämning av transportörproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 och OCT3 kan anses vara osannolik.

Interaktioner med cytokrom P450 (CYP)-enzymer

I människor visade det sig att enzymkatalyserade metaboliska reaktioner spelar en försumbar roll för metabolismen av afatinib. Cirka 2 % av en dos av afatinib metaboliseras av FMO3 och den CYP3A4-beroende N-demetyleringen var för låg för att kvantifieras. Afatinib är varken en hämmare eller en inducerare av CYP-enzymer. Det är därför osannolikt att detta läkemedel interagerar med metabolismen av andra läkemedel som påverkar eller metaboliseras av CYP-enzymer.

Effekt av UDP-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1)-hämning på afatinib

In vitro-data tyder på att interaktion med andra läkemedel på grund av hämning av UGT1A1 kan anses vara osannolik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oral administrering av singeldoser i möss och råttor indikerar en låg akut toxicitet hos afatinib. I studier med upprepad oral dosering i upp till 26 veckor i råttor och 52 veckor i minigrisar identifierade främst effekterna i hud (hudförändringar, epitelatrofi och follikulit hos råttor), magtarmkanalen (diarré, erosion i magsäcken, epitelatrofi i råttor och minigrisar) och njurarna (papillärnekros hos råttor). Beroende på fynd förekom dessa förändringar vid exponering som var lägre, liknande eller över de kliniskt relevanta nivåerna. Dessutom observerades farmakodynamiskt medierad atrofi av epitel i olika organ i bägge arterna.

Reproduktionstoxicitet

Verkningsmekanismen gör att alla EGFR-riktade läkemedel, inklusive GIOTRIF har potential att orsaka fosterskador. De embryonal-/fosterutvecklingsstudier som gjorts med afatinib avslöjade inga

tecken på teratogenicitet. De respektive totala systemexponeringarna (AUC) var antingen något över (2,2 gånger i råttor) eller under (0,3 i kaniner) jämfört med nivåerna hos patienter.

Radioaktivt märkt afatinib som administrerats oralt till råttor dag 11 av digivning utsöndrades i bröstmjölken hos honorna.

Ingen påverkan på fertiliteten kunde påvisas vid en fertilitetsstudie på han- och honråttor vid doser upp till den maximalt tolererade dosen. Den totala systemiska exponeringen (AUC₀₋₂₄) hos han- och honråttor var på samma nivå eller lägre än den som observerades hos patienter (1,3 gånger respektive 0,51 gånger).

En studie i råttor där doser upp till den maximalt tolererade dosen gavs visade ingen signifikant påverkan på pre- och postnatal utveckling. Den högsta totala systemiska exponeringen (AUC₀₋₂₄) hos honråttor var lägre än den som observerades hos patienter (0,23 gånger).

Fototoxicitet

Resultaten av en *in vitro* 3T3-test visade att afatinib kan ha fototoxisk potential.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte gjorts med GIOTRIF.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Krospovidon (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Polysorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 och 50 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Polysorbat 80 (E433)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerad PVC/PVDC endosblister. Varje blister innehåller 7×1 filmdragerade tabletter och är packade tillsammans med en påse torkmedel i en skyddspåse av laminerad aluminiumfolie. Förpackningsstorlekar med 7×1 , 14×1 , eller 28×1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR BLISTER 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg afatinib (som dimaleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 × 1 filmdragerade tabletter
14 × 1 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GIOTRIF 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SKYDDSPÅSE AV ALUMINIUM för 20 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

Boehringer Ingelheim (logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD BLISTER FÖR 20 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GIOTRIF 20 mg tabletter
afatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR BLISTER 30 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg afatinib (som dimaleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 × 1 filmdragerade tabletter
14 × 1 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GIOTRIF 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SKYDDSPÅSE AV ALUMINIUM för 30 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

Boehringer Ingelheim (logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD BLISTER FÖR 30 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GIOTRIF 30 mg tabletter
afatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR BLISTER 40 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg afatinib (som dimaleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 × 1 filmdragerade tabletter
14 × 1 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GIOTRIF 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SKYDDSPÅSE AV ALUMINIUM för 40 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

Boehringer Ingelheim (logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD BLISTER FÖR 40 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GIOTRIF 40 mg tabletter
afatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR BLISTER 50 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg afatinib (som dimaleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 × 1 filmdragerade tabletter
14 × 1 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GIOTRIF 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SKYDDSPÅSE AV ALUMINIUM för 50 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter
afatinib

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

Boehringer Ingelheim (logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD BLISTER FÖR 50 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GIOTRIF 50 mg tabletter
afatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter afatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF
3. Hur du tar GIOTRIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GIOTRIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för

GIOTRIF är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen afatinib. Det fungerar genom att blockera aktiviteten hos en grupp av proteiner som kallas ErbB-familjen, (inklusive EGFR [epidermal tillväxtfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 och ErbB4). Dessa proteiner är involverade i tillväxt och spridning av cancerceller, och kan påverkas av förändringar (mutationer) i generna som producerar dem. Genom att blockera aktiviteten av dessa proteiner hämmar detta läkemedel cancercellers tillväxt och spridning.

Detta läkemedel används ensamt för att behandla vuxna patienter med en specifik typ av lungcancer (icke-småcellig lungcancer):

- som identifieras genom en förändring (mutation) i genen för EGFR. GIOTRIF kan förskrivas till dig som din första cancerbehandling eller om din tidigare kemoterapi har varit otillräcklig.
- av skivepiteltyp om tidigare cancerbehandling har varit otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF

Ta inte GIOTRIF

- om du är allergisk mot afatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du är kvinna, har låg kroppsvikt (mindre än 50 kg) eller har njurproblem. Om något av detta gäller dig, kan du behöva kontrolleras noggrannare av läkaren då biverkningarna kan vara mer uttalade.
- om du tidigare har haft inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom).
- om du har leverproblem. Läkaren kan behöva ta några leverfunktionsprover. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du tidigare har haft ögonproblem såsom mycket torra ögon, inflammation av det genomskinliga lagret ytterst på ögat (hornhinnan) eller sår i ögats främre del eller om du

- använder kontaktlinser.
- om du tidigare har haft problem med hjärtat. Läkaren kan behöva kontrollera dig noggrannare.

Kontakta omedelbart läkaren när du tar detta läkemedel:

- om du får diarré. Behandling vid första tecken på diarré är viktigt.
- om du får hudutslag. Tidig behandling av hudutslag är viktigt.
- om du upplever ny andfåddhet eller andfåddhet som plötsligt förvärras, eventuellt med hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), som kan vara livshotande.
- om du får svåra smärtor i magen eller tarmarna, feber, frossa, illamående, kräkningar eller stel eller uppsvälld buk, eftersom dessa kan vara symtom på en bristning i magsäcks- eller tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala också om för läkaren om du tidigare har haft sår i magtarmkanalen eller en divertikelsjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) (används för att lindra smärta och svullnad) eller steroider (används mot inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk.
- om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn och/eller ljuskänslighet. Du kan behöva akut vård.

Se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Barn och ungdomar

GIOTRIF rekommenderas inte för användning för barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GIOTRIF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

I synnerhet kan följande läkemedel höja blodnivån av GIOTRIF och därmed öka risken för biverkningar, om de tas innan du tar GIOTRIF. Dessa läkemedel bör därför tas så långt ifrån som möjligt i tid från GIOTRIF. Detta betyder helst 6 timmar (för läkemedel som tas två gånger dagligen) eller 12 timmar (för läkemedel som tas en gång dagligen) före eller efter GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (gäller ej schampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir, sakvinavir – används för att behandla olika slags infektioner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron – används för att behandla hjärtsjukdomar.
- Ciklosporin A, takrolimus – läkemedel som påverkar ditt immunsystem.

Följande läkemedel kan minska effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – används för att behandla kramper.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- Rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos.

Rådgör med läkaren om du är osäker på när du ska ta dessa läkemedel.

GIOTRIF kan öka blodnivåerna av andra läkemedel, inklusive men inte enbart begränsat till:

- Sulfasalazin, används för att behandla inflammation/infektion.
- Rosuvastatin, används för att sänka kolesterolnivån.

Tala med läkaren innan du tar dessa läkemedel tillsammans med GIOTRIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. Om du skulle kunna bli gravid, använd tillförlitliga preventivmedel under behandlingen, och under minst 1 månad efter att du har tagit den sista dosen av detta läkemedel. Detta beror på att det kan finnas en risk att ett ofött barn kan ta skada.

Om du blir gravid när du tar detta läkemedel, ska du omedelbart informera läkaren. Läkaren kommer att besluta om behandlingen ska fortsätta eller inte.

Om du planerar att bli gravid efter att ha tagit sista dosen av det här läkemedlet, ska du rådgöra med läkaren då din kropp kanske fortfarande innehåller lite av läkemedlet.

Amning

Amma inte när du tar detta läkemedel då risken för det nyfödda barnet inte kan uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får symtom kopplade till behandlingen, som påverkar din syn (t.ex. rodnad och/eller irritation i ögat, ögontorrhet, ökat tårflöde, ljuskänslighet) eller som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, bör du inte köra bil eller använda maskiner innan biverkningen försvinner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

GIOTRIF innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller en sockerart som heter laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar GIOTRIF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 40 mg varje dag.

Läkaren kan behöva justera dosen (öka eller minska) beroende på hur väl du tål detta läkemedel.

När du ska ta GIOTRIF

- Det är viktigt att ta detta läkemedel utan mat
- Ta detta läkemedel minst 1 timme före mat, eller
- Om du redan har ätit, vänta minst 3 timmar innan du tar detta läkemedel
- Ta detta läkemedel en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det gör det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet
- Tabletten ska inte delas, tuggas eller krossas
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten (ej kolsyrat)

GIOTRIF ska tas via munnen. Om du har problem med att svälja tabletten kan du lösa upp den i ett glas vatten (ej kolsyrat). Använd inte någon annan vätska. Släpp ned tabletten i vattnet utan att krossa den, rör om då och då tills tabletten har löst sig i mycket små partiklar, det kan ta upp till 15 minuter. Drink vätskan omedelbart. För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du fylla glaset med vatten igen och dricka ur det.

Om du inte kan svälja och har en magsond kan läkaren föreslå att du får läkemedlet via sonden.

Om du har tagit för stor mängd av GIOTRIF

Kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonal. Du kan uppleva ökade biverkningar och läkaren kan behöva avbryta din behandling och ge dig stödjande vård.

Om du har glömt att ta GIOTRIF

- Om det är mer än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Fortsätt sedan att ta dina tabletter regelbundet som vanligt.

Ta inte dubbel dos (två tabletter samtidigt i stället för en) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta GIOTRIF

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först rådgöra med läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag så länge läkaren förskriver det till dig. Om du inte tar detta läkemedel så som läkaren anvisat kan din cancer börja växa igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan GIOTRIF orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. I vissa fall kan läkaren behöva avbryta behandlingen och minska din dos eller avsluta behandlingen:

- **Diarré** (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
Diarré som varar i mer än 2 dagar eller svår diarré kan medföra vätskebrist (vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), låga nivåer av kalium i blodet (vanligt) och försämrad njurfunktion (vanligt). Diarré kan behandlas. Vid första tecken på diarré: drick mycket vätska, kontakta omedelbart läkaren och påbörja behandling med lämpligt läkemedel mot diarré så snart som möjligt. Du ska ha tillgång till läkemedel mot diarré innan du tar GIOTRIF.
- **Hudutslag** (mycket vanligt).
Det är viktigt att tidigt behandla hudutslag. Kontakta läkaren om du får hudutslag. Om behandlingen mot hudutslagen inte fungerar eller om utslagen blir svåra (t.ex. blåsor och avflagning av huden) ska du omedelbart kontakta läkaren, eftersom läkaren kan behöva avsluta din behandling med GIOTRIF. Hudutslag kan förekomma eller förvärras på områden som utsätts för sol. Skyddande klädsel och användning av solskyddsmedel rekommenderas.
- **Inflammation i lungorna** (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas interstitiell lungsjukdom.
Kontakta omedelbart läkaren om du upplever ny andfåddhet eller plötsligt förvärrad andfåddhet, eventuellt också med hosta eller feber.
- **Ögonirritation eller inflammation**
Irritation eller inflammation i ögat kan förekomma (bindhinneinflammation/torra ögon är vanligt och keratit [hornhinneinflammation] är mindre vanligt). Kontakta läkaren om du utvecklar akuta eller förvärrade ögonproblem såsom smärta eller rodnad i ögat eller torra ögon.

Kontakta läkaren så snart som möjligt om du får något av symtomen ovan.

Följande biverkningar har också rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sår och inflammation i munnen
- Nagelinfektion
- Minskad aptit

- Näsblödning
- Illamående
- Kräkningar
- Klåda
- Torr hud

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Smärta, rodnad, svullnad eller flagning av huden på händer eller fötter
- Ökad nivå av leverenzymmer (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprov
- Inflammation i urinblåsans vägg med brännande känsla när man kissar och akut behov att kissa ofta (cystit, blåskatarr)
- Onormal smakupplevelse (dysgeusi)
- Magsmärta, magbesvär, halsbränna
- Inflammation i läppar
- Viktminskning
- Rinnande näsa
- Muskelspasmer
- Feber
- Nagelproblem

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)
- Uppkomst av en bristning i magsäcks- eller tarmväggen (gastrointestinal perforation)
- Onormal tillväxt av ögonfransen (inklusive missriktad tillväxt som kan leda till skador på ögonytan)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Svår blåsbildning i eller avflagning av hud (kan tyda på Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GIOTRIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, skyddspåsen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är afatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg afatinib (som dimaleat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), krospovidon typ A, magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), makrogol 400, titandioxid (E171), talk (E553b), polysorbat 80 (E433).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter är vita till gulaktiga och runda. De är präglade med koden ”T20” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF filmdragerade tabletter finns i förpackningar innehållande 1, 2 eller 4 perforerade endosblister. Varje blister innehåller 7 × 1 filmdragerade tabletter och är förpackat i en skyddspåse av aluminium tillsammans med en påse torkmedel som inte ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter afatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF
3. Hur du tar GIOTRIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GIOTRIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för

GIOTRIF är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen afatinib. Det fungerar genom att blockera aktiviteten hos en grupp av proteiner som kallas ErbB-familjen, (inklusive EGFR [epidermal tillväxtfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 och ErbB4). Dessa proteiner är involverade i tillväxt och spridning av cancerceller, och kan påverkas av förändringar (mutationer) i generna som producerar dem. Genom att blockera aktiviteten av dessa proteiner hämmar detta läkemedel cancercellers tillväxt och spridning.

Detta läkemedel används ensamt för att behandla vuxna patienter med en specifik typ av lungcancer (icke-småcellig lungcancer):

- som identifieras genom en förändring (mutation) i genen för EGFR. GIOTRIF kan förskrivas till dig som din första cancerbehandling eller om din tidigare kemoterapi har varit otillräcklig.
- av skivepiteltyp om tidigare cancerbehandling har varit otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF

Ta inte GIOTRIF

- om du är allergisk mot afatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du är kvinna, har låg kroppsvikt (mindre än 50 kg) eller har njurproblem. Om något av detta gäller dig, kan du behöva kontrolleras noggrannare av läkaren då biverkningarna kan vara mer uttalade.
- om du tidigare har haft inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom).
- om du har leverproblem. Läkaren kan behöva ta några leverfunktionsprover. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du tidigare har haft ögonproblem såsom mycket torra ögon, inflammation av det genomskinliga lagret ytterst på ögat (hornhinnan) eller sår i ögats främre del eller om du

- använder kontaktlinser.
- om du tidigare har haft problem med hjärtat. Läkaren kan behöva kontrollera dig noggrannare.

Kontakta omedelbart läkaren när du tar detta läkemedel:

- om du får diarré. Behandling vid första tecken på diarré är viktigt.
- om du får hudutslag. Tidig behandling av hudutslag är viktigt.
- om du upplever ny andfåddhet eller andfåddhet som plötsligt förvärras, eventuellt med hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), som kan vara livshotande.
- om du får svåra smärtor i magen eller tarmarna, feber, frossa, illamående, kräkningar eller stel eller uppsvälld buk, eftersom dessa kan vara symtom på en bristning i magsäcks- eller tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala också om för läkaren om du tidigare har haft sår i magtarmkanalen eller en divertikelsjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) (används för att lindra smärta och svullnad) eller steroider (används mot inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk.
- om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn och/eller ljuskänslighet. Du kan behöva akut vård.

Se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Barn och ungdomar

GIOTRIF rekommenderas inte för användning för barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GIOTRIF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

I synnerhet kan följande läkemedel höja blodnivån av GIOTRIF och därmed öka risken för biverkningar, om de tas innan du tar GIOTRIF. Dessa läkemedel bör därför tas så långt ifrån som möjligt i tid från GIOTRIF. Detta betyder helst 6 timmar (för läkemedel som tas två gånger dagligen) eller 12 timmar (för läkemedel som tas en gång dagligen) före eller efter GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (gäller ej schampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir, sakvinavir – används för att behandla olika slags infektioner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron – används för att behandla hjärtsjukdomar.
- Ciklosporin A, takrolimus – läkemedel som påverkar ditt immunsystem.

Följande läkemedel kan minska effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – används för att behandla kramper.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- Rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos.

Rådgör med läkaren om du är osäker på när du ska ta dessa läkemedel.

GIOTRIF kan öka blodnivåerna av andra läkemedel, inklusive men inte enbart begränsat till:

- Sulfasalazin, används för att behandla inflammation/infektion.
- Rosuvastatin, används för att sänka kolesterolnivån.

Tala med läkaren innan du tar dessa läkemedel tillsammans med GIOTRIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. Om du skulle kunna bli gravid, använd tillförlitliga preventivmedel under behandlingen, och under minst 1 månad efter att du har tagit den sista dosen av detta läkemedel. Detta beror på att det kan finnas en risk att ett ofött barn kan ta skada.

Om du blir gravid när du tar detta läkemedel, ska du omedelbart informera läkaren. Läkaren kommer att besluta om behandlingen ska fortsätta eller inte.

Om du planerar att bli gravid efter att ha tagit sista dosen av det här läkemedlet, ska du rådgöra med läkaren då din kropp kanske fortfarande innehåller lite av läkemedlet.

Amning

Amma inte när du tar detta läkemedel då risken för det nyfödda barnet inte kan uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får symtom kopplade till behandlingen, som påverkar din syn (t.ex. rodnad och/eller irritation i ögat, ögontorrhet, ökat tårflöde, ljuskänslighet) eller som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, bör du inte köra bil eller använda maskiner innan biverkningen försvinner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

GIOTRIF innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller en sockerart som heter laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar GIOTRIF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 40 mg varje dag.

Läkaren kan behöva justera dosen (öka eller minska) beroende på hur väl du tål detta läkemedel.

När du ska ta GIOTRIF

- Det är viktigt att ta detta läkemedel utan mat
- Ta detta läkemedel minst 1 timme före mat, eller
- Om du redan har ätit, vänta minst 3 timmar innan du tar detta läkemedel
- Ta detta läkemedel en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det gör det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet
- Tabletten ska inte delas, tuggas eller krossas
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten (ej kolsyrat)

GIOTRIF ska tas via munnen. Om du har problem med att svälja tabletten kan du lösa upp den i ett glas vatten (ej kolsyrat). Använd inte någon annan vätska. Släpp ned tabletten i vattnet utan att krossa den, rör om då och då tills tabletten har löst sig i mycket små partiklar, det kan ta upp till 15 minuter. Drick vätskan omedelbart. För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du fylla glaset med vatten igen och dricka ur det.

Om du inte kan svälja och har en magsond kan läkaren föreslå att du får läkemedlet via sonden.

Om du har tagit för stor mängd av GIOTRIF

Kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonal. Du kan uppleva ökade biverkningar och läkaren kan behöva avbryta din behandling och ge dig stödjande vård.

Om du har glömt att ta GIOTRIF

- Om det är mer än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Fortsätt sedan att ta dina tabletter regelbundet som vanligt.

Ta inte dubbel dos (två tabletter samtidigt i stället för en) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta GIOTRIF

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först rådgöra med läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag så länge läkaren förskriver det till dig. Om du inte tar detta läkemedel så som läkaren anvisat kan din cancer börja växa igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan GIOTRIF orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. I vissa fall kan läkaren behöva avbryta behandlingen och minska din dos eller avsluta behandlingen:

- **Diarré** (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
Diarré som varar i mer än 2 dagar eller svår diarré kan medföra vätskebrist (vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), låga nivåer av kalium i blodet (vanligt) och försämrad njurfunktion (vanligt). Diarré kan behandlas. Vid första tecken på diarré: drick mycket vätska, kontakta omedelbart läkaren och påbörja behandling med lämpligt läkemedel mot diarré så snart som möjligt. Du ska ha tillgång till läkemedel mot diarré innan du tar GIOTRIF.
- **Hudutslag** (mycket vanligt).
Det är viktigt att tidigt behandla hudutslag. Kontakta läkaren om du får hudutslag. Om behandlingen mot hudutslagen inte fungerar eller om utslagen blir svåra (t.ex. blåsor och avflagning av huden) ska du omedelbart kontakta läkaren, eftersom läkaren kan behöva avsluta din behandling med GIOTRIF. Hudutslag kan förekomma eller förvärras på områden som utsätts för sol. Skyddande klädsel och användning av solskyddsmedel rekommenderas.
- **Inflammation i lungorna** (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas interstitiell lungsjukdom.
Kontakta omedelbart läkaren om du upplever ny andfåddhet eller plötsligt förvärrad andfåddhet, eventuellt också med hosta eller feber.
- **Ögonirritation eller inflammation**
Irritation eller inflammation i ögat kan förekomma (bindhinneinflammation/torra ögon är vanligt och keratit [hornhinneinflammation] är mindre vanligt). Kontakta läkaren om du utvecklar akuta eller förvärrade ögonproblem såsom smärta eller rodnad i ögat eller torra ögon.

Kontakta läkaren så snart som möjligt om du får något av symtomen ovan.

Följande biverkningar har också rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sår och inflammation i munnen
- Nagelinfektion
- Minskad aptit

- Näsblödning
- Illamående
- Kräkningar
- Klåda
- Torr hud

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Smärta, rodnad, svullnad eller flagning av huden på händer eller fötter
- Ökad nivå av leverenzymmer (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprov
- Inflammation i urinblåsans vägg med brännande känsla när man kissar och akut behov att kissa ofta (cystit, blåskatarr)
- Onormal smakupplevelse (dysgeusi)
- Magsmärta, magbesvär, halsbränna
- Inflammation i läppar
- Viktminskning
- Rinnande näsa
- Muskelspasmer
- Feber
- Nagelproblem

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)
- Uppkomst av en bristning i magsäcks- eller tarmväggen (gastrointestinal perforation)
- Onormal tillväxt av ögonfransen (inklusive missriktad tillväxt som kan leda till skador på ögonytan)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Svår blåsbildning i eller avflagning av hud (kan tyda på Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GIOTRIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, skyddspåsen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är afatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg afatinib (som dimaleat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), kros повідon typ A, magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), makrogol 400, titandioxid (E171), talk (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132) aluminiumlack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter är mörkblå och runda. De är präglade med koden ”T30” på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF filmdragerade tabletter finns i förpackningar innehållande 1, 2 eller 4 perforerade endosblister. Varje blister innehåller 7 × 1 filmdragerade tabletter och är förpackat i en skyddspåse av aluminium tillsammans med en påse torkmedel som inte ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter afatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF
3. Hur du tar GIOTRIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GIOTRIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för

GIOTRIF är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen afatinib. Det fungerar genom att blockera aktiviteten hos en grupp av proteiner som kallas ErbB-familjen, (inklusive EGFR [epidermal tillväxtfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 och ErbB4). Dessa proteiner är involverade i tillväxt och spridning av cancerceller, och kan påverkas av förändringar (mutationer) i generna som producerar dem. Genom att blockera aktiviteten av dessa proteiner hämmar detta läkemedel cancercellers tillväxt och spridning.

Detta läkemedel används ensamt för att behandla vuxna patienter med en specifik typ av lungcancer (icke-småcellig lungcancer):

- som identifieras genom en förändring (mutation) i genen för EGFR. GIOTRIF kan förskrivas till dig som din första cancerbehandling eller om din tidigare kemoterapi har varit otillräcklig.
- av skivepiteltyp om tidigare cancerbehandling har varit otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF

Ta inte GIOTRIF

- om du är allergisk mot afatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du är kvinna, har låg kroppsvikt (mindre än 50 kg) eller har njurproblem. Om något av detta gäller dig, kan du behöva kontrolleras noggrannare av läkaren då biverkningarna kan vara mer uttalade.
- om du tidigare har haft inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom).
- om du har leverproblem. Läkaren kan behöva ta några leverfunktionsprover. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du tidigare har haft ögonproblem såsom mycket torra ögon, inflammation av det genomskinliga lagret ytterst på ögat (hornhinnan) eller sår i ögats främre del eller om du

- använder kontaktlinser.
- om du tidigare har haft problem med hjärtat. Läkaren kan behöva kontrollera dig noggrannare.

Kontakta omedelbart läkaren när du tar detta läkemedel:

- om du får diarré. Behandling vid första tecken på diarré är viktigt.
- om du får hudutslag. Tidig behandling av hudutslag är viktigt.
- om du upplever ny andfåddhet eller andfåddhet som plötsligt förvärras, eventuellt med hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), som kan vara livshotande.
- om du får svåra smärtor i magen eller tarmarna, feber, frossa, illamående, kräkningar eller stel eller uppsvälld buk, eftersom dessa kan vara symtom på en bristning i magsäcks- eller tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala också om för läkaren om du tidigare har haft sår i magtarmkanalen eller en divertikelsjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) (används för att lindra smärta och svullnad) eller steroider (används mot inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk.
- om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn och/eller ljuskänslighet. Du kan behöva akut vård.

Se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Barn och ungdomar

GIOTRIF rekommenderas inte för användning för barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GIOTRIF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

I synnerhet kan följande läkemedel höja blodnivån av GIOTRIF och därmed öka risken för biverkningar, om de tas innan du tar GIOTRIF. Dessa läkemedel bör därför tas så långt ifrån som möjligt i tid från GIOTRIF. Detta betyder helst 6 timmar (för läkemedel som tas två gånger dagligen) eller 12 timmar (för läkemedel som tas en gång dagligen) före eller efter GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (gäller ej schampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir, sakvinavir – används för att behandla olika slags infektioner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron – används för att behandla hjärtsjukdomar.
- Ciklosporin A, takrolimus – läkemedel som påverkar ditt immunsystem.

Följande läkemedel kan minska effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – används för att behandla kramper.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- Rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos.

Rådgör med läkaren om du är osäker på när du ska ta dessa läkemedel.

GIOTRIF kan öka blodnivåerna av andra läkemedel, inklusive men inte enbart begränsat till:

- Sulfasalazin, används för att behandla inflammation/infektion.
- Rosuvastatin, används för att sänka kolesterolnivån.

Tala med läkaren innan du tar dessa läkemedel tillsammans med GIOTRIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. Om du skulle kunna bli gravid, använd tillförlitliga preventivmedel under behandlingen, och under minst 1 månad efter att du har tagit den sista dosen av detta läkemedel. Detta beror på att det kan finnas en risk att ett ofött barn kan ta skada.

Om du blir gravid när du tar detta läkemedel, ska du omedelbart informera läkaren. Läkaren kommer att besluta om behandlingen ska fortsätta eller inte.

Om du planerar att bli gravid efter att ha tagit sista dosen av det här läkemedlet, ska du rådgöra med läkaren då din kropp kanske fortfarande innehåller lite av läkemedlet.

Amning

Amma inte när du tar detta läkemedel då risken för det nyfödda barnet inte kan uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får symtom kopplade till behandlingen, som påverkar din syn (t.ex. rodnad och/eller irritation i ögat, ögontorrhet, ökat tårflöde, ljuskänslighet) eller som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, bör du inte köra bil eller använda maskiner innan biverkningen försvinner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

GIOTRIF innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller en sockerart som heter laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar GIOTRIF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 40 mg varje dag.

Läkaren kan behöva justera dosen (öka eller minska) beroende på hur väl du tål detta läkemedel.

När du ska ta GIOTRIF

- Det är viktigt att ta detta läkemedel utan mat
- Ta detta läkemedel minst 1 timme före mat, eller
- Om du redan har ätit, vänta minst 3 timmar innan du tar detta läkemedel
- Ta detta läkemedel en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det gör det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet
- Tabletten ska inte delas, tuggas eller krossas
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten (ej kolsyrat)

GIOTRIF ska tas via munnen. Om du har problem med att svälja tabletten kan du lösa upp den i ett glas vatten (ej kolsyrat). Använd inte någon annan vätska. Släpp ned tabletten i vattnet utan att krossa den, rör om då och då tills tabletten har löst sig i mycket små partiklar, det kan ta upp till 15 minuter. Drick vätskan omedelbart. För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du fylla glaset med vatten igen och dricka ur det.

Om du inte kan svälja och har en magsond kan läkaren föreslå att du får läkemedlet via sonden.

Om du har tagit för stor mängd av GIOTRIF

Kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonal. Du kan uppleva ökade biverkningar och läkaren kan behöva avbryta din behandling och ge dig stödjande vård.

Om du har glömt att ta GIOTRIF

- Om det är mer än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Fortsätt sedan att ta dina tabletter regelbundet som vanligt.

Ta inte dubbel dos (två tabletter samtidigt i stället för en) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta GIOTRIF

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först rådgöra med läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag så länge läkaren förskriver det till dig. Om du inte tar detta läkemedel så som läkaren anvisat kan din cancer börja växa igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan GIOTRIF orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. I vissa fall kan läkaren behöva avbryta behandlingen och minska din dos eller avsluta behandlingen:

- **Diarré** (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
Diarré som varar i mer än 2 dagar eller svår diarré kan medföra vätskebrist (vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), låga nivåer av kalium i blodet (vanligt) och försämrad njurfunktion (vanligt). Diarré kan behandlas. Vid första tecken på diarré: drick mycket vätska, kontakta omedelbart läkaren och påbörja behandling med lämpligt läkemedel mot diarré så snart som möjligt. Du ska ha tillgång till läkemedel mot diarré innan du tar GIOTRIF.
- **Hudutslag** (mycket vanligt).
Det är viktigt att tidigt behandla hudutslag. Kontakta läkaren om du får hudutslag. Om behandlingen mot hudutslagen inte fungerar eller om utslagen blir svåra (t.ex. blåsor och avflagning av huden) ska du omedelbart kontakta läkaren, eftersom läkaren kan behöva avsluta din behandling med GIOTRIF. Hudutslag kan förekomma eller förvärras på områden som utsätts för sol. Skyddande klädsel och användning av solskyddsmedel rekommenderas.
- **Inflammation i lungorna** (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas interstitiell lungsjukdom.
Kontakta omedelbart läkaren om du upplever ny andfåddhet eller plötsligt förvärrad andfåddhet, eventuellt också med hosta eller feber.
- **Ögonirritation eller inflammation**
Irritation eller inflammation i ögat kan förekomma (bindhinneinflammation/torra ögon är vanligt och keratit [hornhinneinflammation] är mindre vanligt). Kontakta läkaren om du utvecklar akuta eller förvärrade ögonproblem såsom smärta eller rodnad i ögat eller torra ögon.

Kontakta läkaren så snart som möjligt om du får något av symtomen ovan.

Följande biverkningar har också rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sår och inflammation i munnen
- Nagelinfektion
- Minskad aptit

- Näsblödning
- Illamående
- Kräkningar
- Klåda
- Torr hud

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Smärta, rodnad, svullnad eller flagning av huden på händer eller fötter
- Ökad nivå av leverenzymmer (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprov
- Inflammation i urinblåsans vägg med brännande känsla när man kissar och akut behov att kissa ofta (cystit, blåskatarr)
- Onormal smakupplevelse (dysgeusi)
- Magsmärta, magbesvär, halsbränna
- Inflammation i läppar
- Viktminskning
- Rinnande näsa
- Muskelspasmer
- Feber
- Nagelproblem

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)
- Uppkomst av en bristning i magsäcks- eller tarmväggen (gastrointestinal perforation)
- Onormal tillväxt av ögonfransen (inklusive missriktad tillväxt som kan leda till skador på ögonytan)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Svår blåsbildning i eller avflagning av hud (kan tyda på Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GIOTRIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, skyddspåsen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är afatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg afatinib (som dimaleat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), krosponidon typ A, magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), makrogol 400, titandioxid (E171), talk (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132) aluminiumlack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter är ljusblå och runda. De är präglade med koden "T40" på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF filmdragerade tabletter finns i förpackningar innehållande 1, 2 eller 4 perforerade endosblister. Varje blister innehåller 7 × 1 filmdragerade tabletter och är förpackat i en skyddspåse av aluminium tillsammans med en påse torkmedel som inte ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter afatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF
3. Hur du tar GIOTRIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GIOTRIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad GIOTRIF är och vad det används för

GIOTRIF är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen afatinib. Det fungerar genom att blockera aktiviteten hos en grupp av proteiner som kallas ErbB-familjen, (inklusive EGFR [epidermal tillväxtfaktorreceptor eller ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 och ErbB4). Dessa proteiner är involverade i tillväxt och spridning av cancerceller, och kan påverkas av förändringar (mutationer) i generna som producerar dem. Genom att blockera aktiviteten av dessa proteiner hämmar detta läkemedel cancercellers tillväxt och spridning.

Detta läkemedel används ensamt för att behandla vuxna patienter med en specifik typ av lungcancer (icke-småcellig lungcancer):

- som identifieras genom en förändring (mutation) i genen för EGFR. GIOTRIF kan förskrivas till dig som din första cancerbehandling eller om din tidigare kemoterapi har varit otillräcklig.
- av skivepiteltyp om tidigare cancerbehandling har varit otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar GIOTRIF

Ta inte GIOTRIF

- om du är allergisk mot afatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du är kvinna, har låg kroppsvikt (mindre än 50 kg) eller har njurproblem. Om något av detta gäller dig, kan du behöva kontrolleras noggrannare av läkaren då biverkningarna kan vara mer uttalade.
- om du tidigare har haft inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom).
- om du har leverproblem. Läkaren kan behöva ta några leverfunktionsprover. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du tidigare har haft ögonproblem såsom mycket torra ögon, inflammation av det genomskinliga lagret ytterst på ögat (hornhinnan) eller sår i ögats främre del eller om du

- använder kontaktlinser.
- om du tidigare har haft problem med hjärtat. Läkaren kan behöva kontrollera dig noggrannare.

Kontakta omedelbart läkaren när du tar detta läkemedel:

- om du får diarré. Behandling vid första tecken på diarré är viktigt.
- om du får hudutslag. Tidig behandling av hudutslag är viktigt.
- om du upplever ny andfåddhet eller andfåddhet som plötsligt förvärras, eventuellt med hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), som kan vara livshotande.
- om du får svåra smärtor i magen eller tarmarna, feber, frossa, illamående, kräkningar eller stel eller uppsvälld buk, eftersom dessa kan vara symtom på en bristning i magsäcks- eller tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala också om för läkaren om du tidigare har haft sår i magtarmkanalen eller en divertikelsjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) (används för att lindra smärta och svullnad) eller steroider (används mot inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk.
- om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn och/eller ljuskänslighet. Du kan behöva akut vård.

Se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Barn och ungdomar

GIOTRIF rekommenderas inte för användning för barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GIOTRIF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

I synnerhet kan följande läkemedel höja blodnivån av GIOTRIF och därmed öka risken för biverkningar, om de tas innan du tar GIOTRIF. Dessa läkemedel bör därför tas så långt ifrån som möjligt i tid från GIOTRIF. Detta betyder helst 6 timmar (för läkemedel som tas två gånger dagligen) eller 12 timmar (för läkemedel som tas en gång dagligen) före eller efter GIOTRIF:

- Ritonavir, ketokonazol (gäller ej schampo), itraconazol, erytromycin, nelfinavir, sakvinavir – används för att behandla olika slags infektioner.
- Verapamil, kinidin, amiodaron – används för att behandla hjärtsjukdomar.
- Ciklosporin A, takrolimus – läkemedel som påverkar ditt immunsystem.

Följande läkemedel kan minska effekten av GIOTRIF:

- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – används för att behandla kramper.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- Rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos.

Rådgör med läkaren om du är osäker på när du ska ta dessa läkemedel.

GIOTRIF kan öka blodnivåerna av andra läkemedel, inklusive men inte enbart begränsat till:

- Sulfasalazin, används för att behandla inflammation/infektion.
- Rosuvastatin, används för att sänka kolesterolnivån.

Tala med läkaren innan du tar dessa läkemedel tillsammans med GIOTRIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. Om du skulle kunna bli gravid, använd tillförlitliga preventivmedel under behandlingen, och under minst 1 månad efter att du har tagit den sista dosen av detta läkemedel. Detta beror på att det kan finnas en risk att ett ofött barn kan ta skada.

Om du blir gravid när du tar detta läkemedel, ska du omedelbart informera läkaren. Läkaren kommer att besluta om behandlingen ska fortsätta eller inte.

Om du planerar att bli gravid efter att ha tagit sista dosen av det här läkemedlet, ska du rådgöra med läkaren då din kropp kanske fortfarande innehåller lite av läkemedlet.

Amning

Amma inte när du tar detta läkemedel då risken för det nyfödda barnet inte kan uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får symtom kopplade till behandlingen, som påverkar din syn (t.ex. rodnad och/eller irritation i ögat, ögontorrhet, ökat tårflöde, ljuskänslighet) eller som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, bör du inte köra bil eller använda maskiner innan biverkningen försvinner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

GIOTRIF innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller en sockerart som heter laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar GIOTRIF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 40 mg varje dag.

Läkaren kan behöva justera dosen (öka eller minska) beroende på hur väl du tål detta läkemedel.

När du ska ta GIOTRIF

- Det är viktigt att ta detta läkemedel utan mat
- Ta detta läkemedel minst 1 timme före mat, eller
- Om du redan har ätit, vänta minst 3 timmar innan du tar detta läkemedel
- Ta detta läkemedel en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det gör det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet
- Tabletten ska inte delas, tuggas eller krossas
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten (ej kolsyrat)

GIOTRIF ska tas via munnen. Om du har problem med att svälja tabletten kan du lösa upp den i ett glas vatten (ej kolsyrat). Använd inte någon annan vätska. Släpp ned tabletten i vattnet utan att krossa den, rör om då och då tills tabletten har löst sig i mycket små partiklar, det kan ta upp till 15 minuter. Drink vätskan omedelbart. För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du fylla glaset med vatten igen och dricka ur det.

Om du inte kan svälja och har en magsond kan läkaren föreslå att du får läkemedlet via sonden.

Om du har tagit för stor mängd av GIOTRIF

Kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonal. Du kan uppleva ökade biverkningar och läkaren kan behöva avbryta din behandling och ge dig stödjande vård.

Om du har glömt att ta GIOTRIF

- Om det är mer än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 8 timmar kvar till nästa schemalagda dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Fortsätt sedan att ta dina tabletter regelbundet som vanligt.

Ta inte dubbel dos (två tabletter samtidigt i stället för en) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta GIOTRIF

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först rådgöra med läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag så länge läkaren förskriver det till dig. Om du inte tar detta läkemedel så som läkaren anvisat kan din cancer börja växa igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan GIOTRIF orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. I vissa fall kan läkaren behöva avbryta behandlingen och minska din dos eller avsluta behandlingen:

- **Diarré** (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
Diarré som varar i mer än 2 dagar eller svår diarré kan medföra vätskebrist (vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), låga nivåer av kalium i blodet (vanligt) och försämrad njurfunktion (vanligt). Diarré kan behandlas. Vid första tecken på diarré: drick mycket vätska, kontakta omedelbart läkaren och påbörja behandling med lämpligt läkemedel mot diarré så snart som möjligt. Du ska ha tillgång till läkemedel mot diarré innan du tar GIOTRIF.
- **Hudutslag** (mycket vanligt).
Det är viktigt att tidigt behandla hudutslag. Kontakta läkaren om du får hudutslag. Om behandlingen mot hudutslagen inte fungerar eller om utslagen blir svåra (t.ex. blåsor och avflagning av huden) ska du omedelbart kontakta läkaren, eftersom läkaren kan behöva avsluta din behandling med GIOTRIF. Hudutslag kan förekomma eller förvärras på områden som utsätts för sol. Skyddande klädsel och användning av solskyddsmedel rekommenderas.
- **Inflammation i lungorna** (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas interstitiell lungsjukdom.
Kontakta omedelbart läkaren om du upplever ny andfåddhet eller plötsligt förvärrad andfåddhet, eventuellt också med hosta eller feber.
- **Ögonirritation eller inflammation**
Irritation eller inflammation i ögat kan förekomma (bindhinneinflammation/torra ögon är vanligt och keratit [hornhinneinflammation] är mindre vanligt). Kontakta läkaren om du utvecklar akuta eller förvärrade ögonproblem såsom smärta eller rodnad i ögat eller torra ögon.

Kontakta läkaren så snart som möjligt om du får något av symtomen ovan.

Följande biverkningar har också rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sår och inflammation i munnen
- Nagelinfektion
- Minskad aptit

- Näsblödning
- Illamående
- Kräkningar
- Klåda
- Torr hud

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Smärta, rodnad, svullnad eller flagning av huden på händer eller fötter
- Ökad nivå av leverenzymmer (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprov
- Inflammation i urinblåsans vägg med brännande känsla när man kissar och akut behov att kissa ofta (cystit, blåskatarr)
- Onormal smakupplevelse (dysgeusi)
- Magsmärta, magbesvär, halsbränna
- Inflammation i läppar
- Viktminskning
- Rinnande näsa
- Muskelspasmer
- Feber
- Nagelproblem

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)
- Uppkomst av en bristning i magsäcks- eller tarmväggen (gastrointestinal perforation)
- Onormal tillväxt av ögonfransen (inklusive missriktad tillväxt som kan leda till skador på ögonytan)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Svår blåsbildning i eller avflagning av hud (kan tyda på Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GIOTRIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, skyddspåsen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är afatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg afatinib (som dimaleat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), kros повідon typ A, magnesiumstearat (E470b), hypromellos (E464), makrogol 400, titandioxid (E171), talk (E553b), polysorbat 80 (E433), indigokarmin (E132) aluminiumlack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter är mörkblå och ovala. De är präglade med koden "T50" på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

GIOTRIF filmdragerade tabletter finns i förpackningar innehållande 1, 2 eller 4 perforerade endosblister. Varje blister innehåller 7 × 1 filmdragerade tabletter och är förpackat i en skyddspåse av aluminium tillsammans med en påse torkmedel som inte ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.