

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GIOTRIF 20 mg potahované tablety
GIOTRIF 30 mg potahované tablety
GIOTRIF 40 mg potahované tablety
GIOTRIF 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 118 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 30 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 176 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 40 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 235 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 50 mg (ve formě afatinibi dimaleas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 294 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Bílá až nažloutlá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T20“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

Tmavě modrá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T30“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

Světle modrá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T40“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

Tmavě modrá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým kódem „T50“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

GIOTRIF je indikován jako monoterapie k léčbě

- dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI;
- dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem GIOTRIF musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

Před zahájením léčby přípravkem GIOTRIF je třeba určit mutační stav EGFR (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka je 40 mg jednou denně.

Tento léčivý přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm (viz body 4.5 a 5.2).

V léčbě přípravkem GIOTRIF je nutno pokračovat až do případné progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti léčby pacientem (viz dále tabulka 1).

Zvyšování dávky

Zvyšování dávky k maximu 50 mg/den lze zvažovat u pacientů, kteří tolerují úvodní dávku 40 mg/den (tj. neobjevil se u nich průjem, kožní vyrážka, stomatitida či jiné nežádoucí účinky CTCAE (common terminology criteria for adverse events) se stupněm > 1) během prvního cyklu léčby (21 dnů u NSCLC s mutací EGFR a 28 dnů u skvamózního NSCLC). Dávka se nesmí zvyšovat u pacientů s dřívějším snížením dávky. Maximální denní dávka je 50 mg.

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Symptomatické nežádoucí účinky (například závažný či přetrvávající průjem nebo kožní nežádoucí účinky) lze úspěšně zvládnout přerušením léčby snížením dávky nebo vysazením přípravku GIOTRIF, jak uvádí tabulka 1 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1: Informace o úpravě dávky z důvodu nežádoucích účinků

CTCAE ^a nežádoucí účinek	Doporučené dávkování	
	Bez přerušení ^b	Bez úpravy dávky
Stupeň 1 nebo stupeň 2		
Stupeň 2 (dlouhotrvající ^c nebo netolerovatelný) nebo stupeň ≥ 3	Přerušit do dosažení stupně 0/1 ^b	Znovu zahájit dávkou sníženou o 10 mg ^d

^aObvyklá terminologická kritéria nežádoucích účinků podle NCI (National Cancer Institute)

^b V případě vzniku průjmu je třeba ihned podat antidiaroeika (například loperamid) a pokračovat v jejich podávání při trvání průjmu, dokud neustane.

^c > 48 hodin trvání průjmu a/nebo > 7 dní kožní vyrážky

^d Jestliže pacient netoleruje 20 mg/den, je nutno zvážit trvalé vysazení přípravku GIOTRIF

Je třeba uvažovat o intersticiálním plicním onemocnění (ILD), pokud se u pacienta rozvíjí akutní nebo zhoršující se respirační příznaky, a v takovém případě je nutno léčbu přerušit až do získání výsledků příslušných vyšetření. Pokud je diagnostikováno ILD, je nutno podávání přípravku GIOTRIF přerušit a podle potřeby zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.4).

Opomenutá dávka

Pokud pacient zapomene užít dávku přípravku, je třeba ji užít tentýž den, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pokud však má užít další plánovanou dávku již za méně než 8 hodin, pak je třeba opomenutou dávku vynechat.

Podávání inhibitorů glykoproteinu P (P-gp inhibitorů)

Pokud je nutné podávání inhibitorů glykoproteinu P, je třeba jejich dávku podávat střídavě, t.j. dávka inhibitoru P-gp se musí podat tak dlouho od podání dávky přípravku GIOTRIF, jak je to možné. To znamená nejlépe 6 hodin (pro P-gp inhibitory podávané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro P-gp inhibitory podávané jednou denně) od podání přípravku GIOTRIF (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bylo zjištěno, že u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) je expozice afatinibu zvýšena. Úpravy úvodní dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) a v případě netolerance upravte dávku přípravku GIOTRIF. Léčba přípravkem GIOTRIF se u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo na dialýze nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Expozice vůči afatinibu není významně změněna u pacientů s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Úprava úvodní dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Přípravek nebyl studován u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Léčba se u této populace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné odpovídající použití přípravku GIOTRIF u pediatrické populace v indikaci NSCLC. Léčba dětí nebo dospívajících přípravkem GIOTRIF nebyla podporována klinickým hodnocením provedeným u pediatrických pacientů s jinými onemocněními (viz body 5.1 a 5.2). Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny.

Proto se léčba dětí nebo dospívajících tímto přípravkem nedoporučuje.

Způsob podání

Léčivý přípravek je indikován pro perorální podání. Tablety je nutno spolknout vcelku a zapít vodou. Pokud není možné spolknout tablety celé, lze tablety rozpustit přibližně ve 100 ml pitné vody nesyčené oxidem uhličitým. Žádné jiné tekutiny nelze použít. Tabletou je nutno vhodit do vody bez rozdrcení a příležitostně s ní míchat až po dobu 15 minut, dokud se nerozpadne na velice malé částice. Tuto disperzi je nutno ihned zkonzumovat. Sklenici je třeba vypláchnout pomocí přibližně 100 ml vody, kterou je také nutno vypít. Disperzi lze rovněž podávat cestou gastrické sondy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hodnocení mutačního stavu EGFR

Při hodnocení mutačního stavu EGFR u pacienta je důležité zvolit dobře validovanou a komplexní metodologii, aby nedocházelo k falešně negativním nebo falešně pozitivním výsledkům.

Průjem

Během léčby přípravkem GIOTRIF byl hlášen průjem, včetně závažného průjmu (viz bod 4.8). Následkem průjmu může být dehydratace se zhoršením funkce ledvin nebo bez něj, což ve vzácných případech mělo fatální následky. Průjem obvykle nastal během prvních 2 týdnů léčby. Průjem stupně 3 se nejčastěji vyskytoval v prvních 6 týdnech léčby.

Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci kombinovanou s podáním antidiaroiik zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroiika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. Pacienti se závažným průjmem mohou vyžadovat přerušování podávání, snížení dávky nebo vysazení léčby přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.2). Pacienti, u kterých nastala dehydratace, mohou vyžadovat intravenózní podání elektrolytů a tekutin.

Kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených tímto přípravkem byla hlášena kožní vyrážka/akné (viz bod 4.8). Obecně se vyrážka projevuje jako erytematózní a akneiformní, lehká nebo středně těžká, a může se vyskytnout nebo se zhoršit v oblastech kůže, které jsou vystaveny slunečnímu záření. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Časná intervence (jako jsou emolienca či antibiotika) může v případě kožních reakcí podpořit nepřerušovanou léčbu přípravkem GIOTRIF. Pacienti s těžkými kožními reakcemi mohou také vyžadovat dočasné přerušování léčby, snížení dávky (viz bod 4.2), dodatečnou léčebnou intervenci a odeslání ke specialistovi s odbornou erudicí v ošetřování těchto dermatologických účinků.

Byly hlášeny stavy se vznikem bul, puchýřů nebo s exfoliací kůže, včetně vzácných případů připomínajících Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní postižení (viz bod 4.8).

Ženské pohlaví, nižší tělesná hmotnost a existující porucha funkce ledvin

Vyšší expozice vůči afatinibu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). To může vést k vyššímu riziku vývoje nežádoucích účinků, zejména průjmu, vyrážky/akné a stomatitidy. U pacientů s těmito rizikovými faktory se doporučuje přísnější sledování.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

U pacientů užívajících GIOTRIF k léčbě NSCLC se objevily zprávy o ILD nebo nežádoucích účincích připomínajících ILD (jako je infiltrace plic, pneumonitida, syndrom akutní respirační tísně ARDS, alergická alveolitida), a to včetně fatálních příhod. Nežádoucí účinky podobné ILD byly hlášeny u 0,7 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF ve všech klinických hodnoceních (včetně 0,5 % pacientů s nežádoucími účinky podobnými ILD se stupněm CTCAE 3 a vyšším). Pacienti s anamnézou ILD nebyli studováni.

K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo s nevysvětleným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel, horečka). Léčba přípravkem musí být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Pokud je diagnostikováno ILD, je třeba podávání přípravku GIOTRIF trvale přerušit a podle potřeby zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.2).

Těžká porucha funkce jater

Jaterní selhání, včetně fatálních, byla hlášena během léčby tímto přípravkem u méně než 1 % pacientů. Zavádějící faktory u těchto pacientů zahrnovaly předchozí jaterní onemocnění a/nebo komorbidity spojené s progresí základního maligního onemocnění. U pacientů s předchozím jaterním onemocněním se doporučuje periodické vyšetřování jaterních testů. V pivotních studiích bylo zvýšení hodnot alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) stupně 3 pozorováno u 2,4 % (LUX-Lung 3) a 1,6 % (LUX-Lung 8) pacientů s normálními výchozími hodnotami jaterních testů, kteří byli léčeni dávkou 40 mg/den. Ve studii LUX-Lung 3 bylo zvýšení ALT/AST stupně 3 přibližně 3,5násobné u pacientů s abnormálními výchozími hodnotami jaterních testů. Ve studii LUX-Lung 8 se u pacientů s abnormálními výchozími jaterními testy nevyskytovala žádná zvýšení ALT/AST stupně 3 (viz bod 4.8). Může nastat nutnost přerušit podávání přípravku u pacientů se zhoršením funkce jater (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých dojde k vývoji závažného zhoršení funkce jater během užívání přípravku GIOTRIF, je nutno léčbu přerušit.

Gastrointestinální perforace

Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, gastrointestinální ulcerace v anamnéze, divertikulární nemoci, věku nebo metastáz ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, má být léčba trvale ukončena.

Keratitida

Příznaky, jako je akutní nebo zhoršující se oční zánět, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest očí a/nebo zčervenání oka, je třeba okamžitě řešit za pomoci oftalmologa. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, je třeba léčbu přerušit nebo vysadit. Pokud je diagnostikována keratitida, je nutno pečlivě zvážit výhody a rizika pokračování léčby. Přípravek je nutno podávat s opatrností u pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerózní keratitidy nebo závažné suchosti očí. Rizikovým faktorem pro vznik keratitidy a ulcerací je také používání kontaktních čoček (viz bod 4.8).

Funkce levé komory

S inhibicí HER2 byla spojena dysfunkce levé srdeční komory. Na základě dostupných údajů z klinických studií neexistují žádné náznaky, že tento léčivý přípravek vyvolává nežádoucí účinek na srdeční kontraktilitu. Přípravek však nebyl studován, u pacientů s abnormální ejekční frakcí levé komory (LVEF) nebo u pacientů s významnou kardiální anamnézou. U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. U pacientů, u kterých dojde během léčby k vývoji významných kardiálních potíží nebo příznaků, je nutno zvážit monitorování stavu srdce a to včetně zhodnocení LVEF.

U pacientů, jejichž hodnota ejekční frakce je nižší než místní dolní hranice normy, je nutno zvážit konzultaci kardiologa, stejně jako přerušeni léčby přípravkem nebo její vysazení.

Interakce s glykoproteinem P (P-gp)

Současná léčba silnými induktory P-gp může snížit expozici afatinibu (viz bod 4.5).

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s transportními systémy léčiv

Účinky inhibitorů glykoproteinu P (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein) na afatinib
In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Když byl podáván silný inhibitor P-gp a BCRP ritonavir (200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů) 1 hodinu před jednotlivou dávkou 20 mg přípravku GIOTRIF, zvýšila se expozice vůči afatinibu o 48 % (plocha pod křivkou ($AUC_{0-\infty}$)) a 39 % (maximální plazmatická koncentrace (C_{max})). Naproti tomu, když byl ritonavir podán současně respektive 6 hodin po dávce 40 mg přípravku GIOTRIF, byla relativní biologická dostupnost afatinibu 119 % ($AUC_{0-\infty}$) a 104 % (C_{max}), respektive 111 % ($AUC_{0-\infty}$) a 105 % (C_{max}). Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itrakonazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku GIOTRIF (viz bod 4.2).

Účinky induktorů P-gp na afatinib

Předcházející léčba rifampicinem (600 mg jednou denně po dobu 7 dní), který je silným induktorem P-gp, snížila plazmatickou expozici afatinibu o 34 % ($AUC_{0-\infty}$) a 22 % (C_{max}) po podání jednorázové 40mg dávky přípravku GIOTRIF. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) a dalších) mohou snížit expozici afatinibu (viz bod 4.4).

Účinky afatinibu na substráty P-gp

Na podkladě *in vitro* údajů je afatinib středně silným inhibítorem P-gp. Podle klinických údajů se však považuje za nepravděpodobné, že by léčba přípravkem GIOTRIF vedla ke změnám plazmatických koncentrací jiných substrátů P-gp.

Interakce s proteinem BCRP

In vitro studie svědčily o tom, že afatinib je substrátem a inhibítorem transportního proteinu BCRP. Afatinib může zvýšit biologickou dostupnost perorálně podávaných substrátů pro BCRP (včetně rosuvastatinu, sulfasalazinu a dalších).

Účinek potravy na afatinib

Současné podávání jídla s vysokým obsahem tuku spolu s přípravkem GIOTRIF vedlo k významnému snížení expozice afatinibu asi o 50 %, pokud jde o C_{max} a o 39 %, pokud jde o $AUC_{0-\infty}$. Přípravek je nutno podávat bez jídla (viz body 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jako preventivní opatření musí být ženám ve fertilním věku doporučena opatření bránící vzniku těhotenství během léčby přípravkem GIOTRIF. Je třeba používat odpovídající antikoncepční metody a to během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce.

Těhotenství

Mechanisticky vzato mají všechny léčivé přípravky cílené na EGFR potenciál způsobit poškození plodu. Studie s afatinibem provedené na zvířatech nenaznačily přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech nevykázaly žádné známky teratogenity až do úrovně letálních dávek pro matky. Nepříznivé změny byly omezeny na hladiny toxických dávek. Systémová expozice dosažená u zvířat se však pohybovala ve stejném rozmezí nebo na nižších hladinách, než byly hladiny pozorované u pacientů (viz bod 5.3).

Neexistují žádné nebo jen omezené údaje o použití toho léčivého přípravku u těhotných žen. Riziko pro člověka tudíž není známé. Pokud je přípravek GIOTRIF podáván během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během nebo po užívání přípravku GIOTRIF, musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování afatinibu do mléka (viz bod 5.3). Na základě toho je pravděpodobné, že se afatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Matkám je nutno doporučit, aby při užívání přípravku nekojily.

Fertilita

Studie fertility u člověka nebyly s afatinibem provedeny. Dostupné neklinické toxikologické údaje ukázaly účinky na reprodukční orgány ve vyšších dávkách. Proto nelze nepříznivé účinky přípravku na fertilitu člověka vyloučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek GIOTRIF má jen malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby byly u některých pacientů hlášeny oční nežádoucí účinky (konjunktivitida, suché oči, keratitida) (viz bod 4.8), které mohou ovlivnit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Typy nežádoucích účinků byly obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Souhrn všech nežádoucích účinků je uveden v tabulce 2. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem a nežádoucí účinky se vztahem ke kůži (viz bod 4.4), dále stomatitida a paronychie (viz také tabulka 3, 4 a 5). Snížení dávky (viz bod 4.2) vedlo celkově k nižší frekvenci častých nežádoucích účinků.

U pacientů léčených jednou denně přípravkem GIOTRIF v dávce 40 mg se snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků vyskytlo u 57 % pacientů ve studii LUX-Lung 3 a u 25 % pacientů ve studii LUX-Lung 8. Vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků průjmu a vyrážky/akné bylo 1,3 % respektive 0 % ve studii LUX-Lung 3 a 3,8 % respektive 2,0 % ve studii LUX-Lung 8.

Nežádoucí účinky podobnéILD byly hlášeny u 0,7 % pacientů léčených afatinibem. Bulózní, puchýřnaté a exfoliativní kožní projevy byly hlášeny, včetně vzácných případů podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom či toxickou epidermální nekrolýzu, i když v těchto případech byla možná alternativní etiologie (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 2 shrnuje četnosti nežádoucích účinků ze všech studií NSCLC a postmarketingových zkušeností s denním podáváním přípravku GIOTRIF v dávce 40 mg nebo 50 mg ve formě monoterapie. Pro klasifikaci četností nežádoucích účinků se užívají následující termíny: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků podle kategorie četnosti

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Paronychie ¹	Cystitida		
Poruchy metabolismu a výživy	Pokles chuti k jídlu	Dehydratace Hypokalemie		
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie		
Poruchy oka		Konjunktivitida Suché oči	Keratitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Rinorea	Intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Stomatitida ² Nauzea Zvracení	Dyspepsie Cheilitida	Pankreatitida Gastrointestinální perforace	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninaminotransferázy Zvýšení aspartátaminotransferázy		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ³ Akneiformní dermatitida ⁴ Pruritus ⁵ Suchá kůže ⁶	Syndrom palmoplantární erytrodysestézie Poruchy nehtu ⁸		Stevensův-Johnsonův syndrom ⁷ Toxická epidermální nekrolýza ⁷
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové spasmy		
Poruchy ledvin a močových cest		Porucha renální funkce/renální selhání		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie		
Vyšetření		Pokles tělesné hmotnosti		

¹ Zahrnuje paronychie, infekce nehtu, infekce nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulcerace úst, eroze ústní sliznice, slizniční eroze, ulcerace sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

⁵ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

⁶ Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

⁷ Na základě zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh

⁸ Zahrnuje poruchy nehtu, onycholýzu, toxicitu projevující se na nehtu, onychoklazi, zarůstání nehtu, dolíčkování nehtu, onychomadézu, změnu barvy nehtu, dystrofii nehtu, rýhování nehtu a onychogryfózu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Velmi časté nežádoucí účinky, které se ve studii LUX-Lung 3 a LUX-Lung 7 u pacientů léčených přípravkem GIOTRIF vyskytly nejméně v 10 %, jsou v tabulkách 3 a 4 shrnuty podle kritérií stupně toxicity NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Tabulka 3: Velmi časté nežádoucí účinky ve studii LUX-Lung 3

Stupeň NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/den) n=229			pemetrexed/ cisplatina n=111		
	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoli v stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Pokles chuti k jídlu	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Epistaxe	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitida ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitida	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiformní dermatitida ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Suchá kůže ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Vyšetření</i>						
Pokles tělesné hmotnosti	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Zahrnuje paronychie, infekce nehtu, infekce nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulcerace úst, eroze ústní sliznice, slizniční eroze, ulcerace sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

⁵ Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

⁶ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

Tabulka 4: Velmi časté nežádoucí účinky ve studii LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/den) n=160			gefitinib n=159		
	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoliv stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitida ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Pokles chuti k jídlu	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemie ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Rýma ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxe	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitida ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nauzea	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Zvracení	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>						
Zvýšená alaninaminotransferáza	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Suchá kůže	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiformní dermatitida ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Pyrexie	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Vyšetření</i>						
Pokles tělesné hmotnosti	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Zahrnuje paronychie, infekce nehtu, infekce nehtového lůžka

² Zahrnuje cystitidu, infekce močových cest

³ Zahrnuje hypokalemii, sníženou hladinu draslíku v krvi

⁴ Zahrnuje rýmu, zánět nosní sliznice

⁵ Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulcerace úst, slizniční eroze

⁶ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁷ Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

⁸ Zahrnuje akneiformní dermatitidu, akné

Abnormality jaterních testů

U pacientů užívajících přípravek GIOTRIF 40 mg byly pozorovány abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST). Tato zvýšení byla zejména přechodná a nevedla k vysazení léčby. Stupeň 2 (> 2,5 až 5,0násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)) zvýšení ALT se vyskytl u < 8 % pacientů léčených tímto přípravkem. Stupeň 3 (> 5,0 až 20,0násobek ULN) zvýšení se vyskytl u < 4 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

V tabulce 5 jsou podle stupně závažnosti dle kritérií toxicity NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) shrnuty velmi časté nežádoucí účinky, které se ve studii LUX-Lung 8 vyskytly u nejméně 10 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF.

Tabulka 5: Velmi časté nežádoucí účinky ve studii LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/den) n=392			erlotinib n=395		
Stupeň NCI-CTC	Jakýkoliv stupeň	3	4	Jakýkoliv stupeň	3	4
Preferovaný termín MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infekce a infestace</i>						
Paronychie ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Pokles chuti k jídlu	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitida ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nauzea	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiformní dermatitida ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

*Uvedeny jsou četnosti výskytu nežádoucích účinků bez ohledu na příčinu jejich vzniku

¹ Zahrnuje paronychie, infekce nehtu, infekce nehtového lůžka

² Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulcerace úst, eroze ústní sliznice, slizniční eroze, ulcerace sliznice

³ Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

⁴ Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

Abnormality jaterních testů

U pacientů užívajících přípravek GIOTRIF 40 mg byly pozorovány abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST). Tato zvýšení byla převážně přechodná a nevedla k vysazení léčby. Stupeň 2 zvýšení ALT se vyskytl u 1 % a stupeň 3 zvýšení u 0,8 % pacientů léčených přípravkem GIOTRIF (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejvyšší dávka afatinibu studována u omezeného počtu pacientů v klinických studiích fáze I byla 160 mg jednou denně po dobu 3 dní a 100 mg jednou denně po dobu 2 týdnů. Nežádoucí účinky pozorované při těchto dávkách byly primárně kožní (vyrážka/akné) a gastrointestinální (zejména průjem). Předávkování u 2 zdravých dospívajících včetně požití 360 mg afatinibu v obou případech (představovalo součást požití směsi léků) bylo spojeno s nežádoucími účinky – s nauzeou, zvracením, celkovou slabostí, závratí, bolestmi hlavy, bolestmi břicha a zvýšením amylázy (< 1,5-násobek ULN). Oba jedinci se z těchto nežádoucích příhod zotavili.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum pro případ předávkování tímto léčivým přípravkem. V případě podezření na předávkování je nutno přípravek GIOTRIF vysadit a zahájit podpůrnou péči.

Pokud je to indikováno, lze dosáhnout eliminace nevstřebaného afatinibu zvracením nebo laváží žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EB03

Mechanismus účinku

Afatinib je účinný a selektivní ireverzibilní blokátor receptorové rodiny ErbB. Afatinib se na tyto receptory kovalentně váže a tím ireverzibilně blokuje signalizaci zprostředkovanou všemi homo- a heterodimery, které vytvářejí jednotliví členové rodiny receptorů ErbB - EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 a ErbB4.

Farmakodynamické účinky

K malignímu fenotypu přispívá aberantní signalizace ErbB spouštěná mutacemi receptorů a/nebo amplifikací a/nebo nadměrnou expresí ligandu. Mutace EGFR definuje určitý molekulární podtyp plicního karcinomu.

V neklinických modelech onemocnění s deregulací drah ErbB monoterapie afatinibem blokuje efektivně signalizaci přes ErbB receptor, což má za následek inhibici růstu nádoru nebo regresi nádoru. Na léčbu afatinibem při neklinickém i klinickém použití jsou zvláště citlivé nemalobuněčné plicní karcinomy s běžnými aktivačními mutacemi EGFR (Del 19, L858R) a s několika méně běžnými mutacemi EGFR v exonu 18 (G719X) a exonu 21 (L861Q). Omezená neklinická a/nebo klinická aktivita byla pozorována u nemalobuněčných plicních karcinomů s mutacemi typu inzerce v exonu 20.

Akvizice sekundární mutace T790M je významným mechanismem získané rezistence vůči afatinibu a genová dávka alel s T790M koreluje se stupněm rezistence *in vitro*. Mutace T790M se vyskytuje přibližně u 50 % nádorů pacientů s progresí onemocnění při léčbě afatinibem, a proto lze v těchto případech EGFR TKI cílené na T790M považovat za možnou další linii léčby. Předklinicky byly zjištěny i další možné mechanismy rezistence vůči afatinibu a klinicky byla pozorována amplifikace genu MET.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek GIOTRIF u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutacemi EGFR

LUX-Lung 3

Při nasazení v první linii byla účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF hodnocena u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC (ve stadiu IIIB nebo IV) a s pozitivitou mutací EGFR v globální randomizované multicentrické otevřené studii. U pacientů byl prováděn screening na přítomnost 29 různých mutací EGFR za použití metody na bázi polymerázové řetězové reakce (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacienti byli randomizováni (2:1) k léčbě buď přípravkem GIOTRIF 40 mg jednou denně nebo k léčbě až 6 cyklů pemetrexedu/cisplatinou. Mezi randomizovanými pacienty bylo 65 % žen, medián věku byl 61 let, výchozí hodnocení stavu výkonnosti ECOG bylo 0 (39 %) nebo 1 (61 %), 26 % pacientů bylo kavkazské rasy a 72 % tvořili Asiaté. 89 % pacientů mělo často se vyskytující mutace EGFR (Del 19 nebo L858R).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS progression free survival) podle nezávislého hodnocení; sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití a výskyt objektivní odpovědi. V době analýzy, 14. listopadu 2013, 176 pacientů (76,5 %) v ramenu s afatinibem a 70 pacientů (60,9 %) v ramenu s chemoterapií uvádělo příhodu přispívající k analýze přežití bez progresu, tj. progresu onemocnění, jak ji stanovila centrální nezávislá kontrola, nebo úmrtí. Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulkách 6 a 7.

LUX-Lung 6

Účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF byla hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii u asijských pacientů pozitivních na mutace v EGFR s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem plic ve stadiu IIIB nebo IV. Podobně jako u LUX-Lung 3 podstoupili pacienti s dosud neléčeným NSCLC screeningové vyšetření na mutace v EGFR za použití TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Mezi randomizovanými pacienty bylo 65 % žen, medián věku byl 58 let a všichni pacienti byli asijského původu. Pacienti s často se vyskytujícími mutacemi v EGFR představovali 89 % studijní populace.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu, jak jej vyhodnotilo centrální nezávislé posouzení; sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití a míru objektivní odpovědi (ORR, overall response rate).

Obě studie prokázaly významné zlepšení přežití bez progresu u pacientů pozitivních na mutace v EGFR léčených přípravkem GIOTRIF v porovnání s chemoterapií. Výsledky účinnosti jsou shrnuty na obrázku 1 (LUX-Lung 3) a v tabulkách 6 a 7 (LUX-Lung 3 a 6). Tabulka 7 ukazuje výsledky podskupin pacientů se dvěma častými mutacemi EGFR – Del 19 a L858R.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF oproti pemetrexedu/cisplatině (studie LUX-Lung 3), gemcitabinu/cisplatině (LUX-Lung 6) (nezávislé hodnocení)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (n=230)	pemetrexed/ cisplatina (n=115)	GIOTRIF (n=242)	gemcitabin/ cisplatina (n=122)
Přežití bez progresse Měsíce (medián)	11,2	6,9	11,0	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Hodnota p ¹	0,0002		<0,0001	
Jednoroční výskyt PFS	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Výskyt objektivní odpovědi (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Poměr šancí (OR) (95% CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Hodnota p ¹	<0,0001		<0,0001	
Celkové přežití (OS) Měsíce (medián)	28,2	28,2	23,1	23,5
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Hodnota p ¹	0,3850		0,6137	

¹ Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro výskyt objektivní odpovědi na základě logistické regrese

² CR=kompletní odpověď; PR=částečná odpověď

Tabulka 7: Výsledky účinnosti přežití bez progresu a celkového přežití s přípravkem GIOTRIF oproti pemetrexedu/cisplatině (studie LUX-Lung 3), gemcitabinu/cisplatině (studie LUX-Lung 6) v předem definovaných podskupinách s mutacemi Del 19 a L858R v EGFR (nezávislé hodnocení).

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (n=112)	pemetrexed/ cisplatina (n=57)	GIOTRIF (n=124)	gemcitabin/ cisplatina (n=62)
Přežití bez progresu Měsíce (medián)	13,8	5,6	13,1	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Hodnota p ¹	<0,0001		<0,0001	
Celkové přežití Měsíce (medián)	33,3	21,1	31,4	18,4
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Hodnota p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (n=91)	pemetrexed/ cisplatina (n=47)	GIOTRIF (n=92)	gemcitabin/ cisplatina (n=46)
Přežití bez progresu Měsíce (medián)	10,8	8,1	9,6	5,6
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Hodnota p ¹	0,2191		<0,0001	
Celkové přežití (OS) Měsíce (medián)	27,6	40,3	19,6	24,3
Poměr rizik (HR) (95% CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Hodnota p ¹	0,2919		0,3432	

¹ Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu

V předem definované podskupině běžných mutací (kombinace Del 19 a L858R) byl ve studii LUX-Lung 3 medián přežití bez progresu (PFS) u přípravku GIOTRIF 13,6 měsíce oproti 6,9 měsíce u chemoterapie (poměr rizik HR 0,48; 95% CI 0,35-0,66; p<0,0001; n=307) a ve studii LUX-Lung 6 to bylo 11,0 měsíců oproti 5,6 měsíce (poměr rizik HR 0,24; 95% CI 0,17-0,35; p<0,0001, n=324).

Přínos v PFS byl provázen zlepšením příznaků souvisejících s onemocněním a oddálením času do zhoršení (viz tabulka 8). Průměrná skóre v průběhu času pro celkovou kvalitu života, celkový zdravotní stav a fyzické, funkční, kognitivní, sociální a emocionální fungování byly významně lepší u přípravku GIOTRIF.

Tabulka 8: Výsledky výskytu příznaků u přípravku GIOTRIF oproti chemoterapii ve studiích LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Kašel	Dušnost	Bolest
% zlepšených pacientů ^a	67 % vs. 60 %; p=0,2133	65 % vs. 50 %; p=0,0078	60 % vs. 48 %; p=0,0427
Oddálení střední doby do zhoršení (v měsících) ^{a,b}	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Kašel	Dušnost	Bolest
% zlepšených pacientů ^a	76 % vs. 55 %; p=0,0003	71 % vs. 48 %; p<0,0001	65 % vs. 47 %; p=0,0017
Oddálení střední doby do zhoršení (v měsících) ^{a,b}	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p<0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a hodnoty uvedeny pro přípravek GIOTRIF oproti chemoterapii, hodnota p založena na logistické regresii

^b Hodnota p dobu do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 byla jednoramenná studie fáze II u 129 EGFR TKI dosud neléčených pacientů s plicním adenokarcinomem s mutacemi EGFR ve stadiu IIIB nebo IV. Pacienti byli zařazeni do léčby první linie (n=61) nebo druhé linie (n=68) (tj. po selhání jednoho předcházejícího režimu chemoterapie).

U 61 pacientů léčených v první linii byla potvrzena míra objektivní odpovědi ORR 65,6 % a míra kontroly onemocnění DCR byla 86,9 % podle nezávislého hodnocení. Medián přežití bez progresu PFS byl 12,0 měsíců podle nezávislého hodnocení. Podobně vysoká byla účinnost ve skupině pacientů, kteří dostali předcházející chemoterapii (n=68; ORR 57,4 %; medián PFS podle nezávislého hodnocení 8 měsíců). Aktualizovaný medián celkového přežití pro první a druhou linii byl 31,7 měsíce, respektive 23,6 měsíce.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 je randomizovaná, globální, otevřená klinická studie fáze IIb hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF v první linii léčby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem plic (stadium IIIB nebo IV) s mutacemi EGFR. Pacienti podstoupili screeningové vyšetření na přítomnost aktivačních mutací EGFR (Del 19 a/nebo L858R) pomocí sady TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Pacienti (n=319) byli randomizováni (1:1) do léčby přípravkem GIOTRIF 40 mg perorálně jednou denně (n=160) nebo gefitinib 250 mg perorálně jednou denně (n=159). Randomizace byla stratifikována podle stavu mutace EGFR (Del 19, L858R) a přítomnosti metastáz v mozku (ano, ne).

Mezi randomizovanými pacienty bylo 62 % žen, střední věk byl 63 let, 16 % pacientů mělo metastázy v mozku, výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl 0 (31 %) nebo 1 (69 %), 57 % pacientů byli Asiaté a 43 % byli pacienti jiné rasy než asijské. Pacienti měli vzorek tumoru s mutací EGFR kategorizovanou buď jako delece v exonu 19 (58 %) nebo substituce v exonu 21 L858R (42 %).

Další primární cílové parametry zahrnují PFS hodnocené nezávislou komisí a OS. Sekundární cílové parametry zahrnují ORR a DCR. Přípravek GIOTRIF významně zlepšil PFS a ORR u pacientů pozitivních na mutaci EGFR v porovnání s gefitinibem. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF v porovnání s gefitinibem (LUX-Lung 7) na základě primární analýzy ze srpna 2015.

	GIOTRIF (n=160)	gefitinib (n=159)	Poměr rizik/ Poměr šancí (95% CI) Hodnota p²
Medián PFS (měsíce), celková populace klinického hodnocení	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18měsíční PFS	27 %	15 %	
24měsíční PFS	18 %	8 %	
Medián OS (měsíce)¹, celková populace klinického hodnocení	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Naživu po 18 měsících	71 %	67 %	
Naživu po 24 měsících	61 %	51 %	
Míra objektivní odpovědi (CR+PR)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹ Výsledky OS vychází z primární analýzy OS z dubna 2016 s tím, že počet příhod byl 109 (68,1 %) pro rameno s přípravkem GIOTRIF a 117 (73,6 %) pro rameno s gefitinibem

² Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro výskyt objektivní odpovědi založena na stratifikované logistické regresi

³ CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď

Poměr rizik PFS pro afatinib v porovnání s gefitinibem byl 0,76 (95% CI [0,55; 1,06]; p=0,1071) u pacientů s mutacemi DEL 19 a 0,71 (95% CI [0,47; 1,06], p=0,0856) u pacientů s mutacemi L858R.

Analýza účinnosti přípravku GIOTRIF u pacientů dosud neléčených EGFR TKI s nádory s méně častými mutacemi EGFR (LUX-Lung 2, -3 a -6)

Ve třech klinických studiích přípravku GIOTRIF s prospektivní genotypizací nádoru (v klinických hodnoceních fáze 3 LUX-Lung 3 a -6 a v klinické studii fáze 2 s jedním ramenem LUX-Lung 2) byla provedena analýza údajů od celkem 75 pacientů dosud neléčených TKI s pokročilým adenokarcinomem plic (stadium IIIb-IV) s méně častými mutacemi EGFR definovanými jako všechny mutace jiné než Del 19 a L858R. Pacienti byli léčeni přípravkem GIOTRIF v dávce 40 mg (všechny tři studie) nebo 50 mg (LUX-Lung 2) perorálně jednou denně.

U pacientů se substituční mutací G719X (n = 18), L861Q (n = 16) nebo S768I (n = 8) byla potvrzená ORR 72,2 %, 56,3 % resp. 75,0 % a medián trvání odpovědi byl 13,2 měsíce, 12,9 měsíce, resp. 26,3 měsíce.

U pacientů s inzercemi v exonu 20 (n = 23) byla potvrzená ORR 8,7 % a medián trvání odpovědi byl 7,1 měsíce. U pacientů s nádory s *de novo* mutacemi T790M (n = 14) byla potvrzená ORR 14,3 % a medián trvání odpovědi byl 8,3 měsíce.

Přípravek GIOTRIF u pacientů s NSCLC skvamózní histologie

Účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF jako druhé linie léčby pacientů s pokročilým NSCLC skvamózní histologie byla zkoumána v randomizované otevřené mezinárodní studii fáze III LUX-Lung 8. Pacienti, kterým byly v první linii podány nejméně 4 cykly terapie na bázi platiny, byli následně

randomizování 1:1 k podávání přípravku GIOTRIF 40 mg denně nebo erlotinibu 150 mg denně do progresu. Randomizace byla stratifikována dle rasy (východoasijská versus jiná než východoasijská). Primárním cílovým parametrem bylo PFS, OS bylo klíčovým sekundárním cílovým parametrem. K ostatním sekundárním cílovým parametrům patřily ORR, DCR, změna ve velikosti tumoru a HRQOL. Mezi 795 randomizovanými pacienty byla většina mužů (84 %), bílých (73 %), současných nebo bývalých kuřáků (95 %) s výchozím výkonnostním stavem ECOG 1 (67 %) a ECOG 0 (33 %). Přípravek GIOTRIF ve druhé linii v porovnání s erlotinibem významně zlepšil PFS a OS pacientů se skvamózním NSCLC. Výsledky účinnosti v době primární analýzy OS zahrnující všechny randomizované pacienty jsou shrnuty v obrázku 2 a tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti přípravku GIOTRIF v porovnání s erlotinibem ve studii LUX-Lung 8 na základě primární analýzy OS zahrnující všechny randomizované pacienty

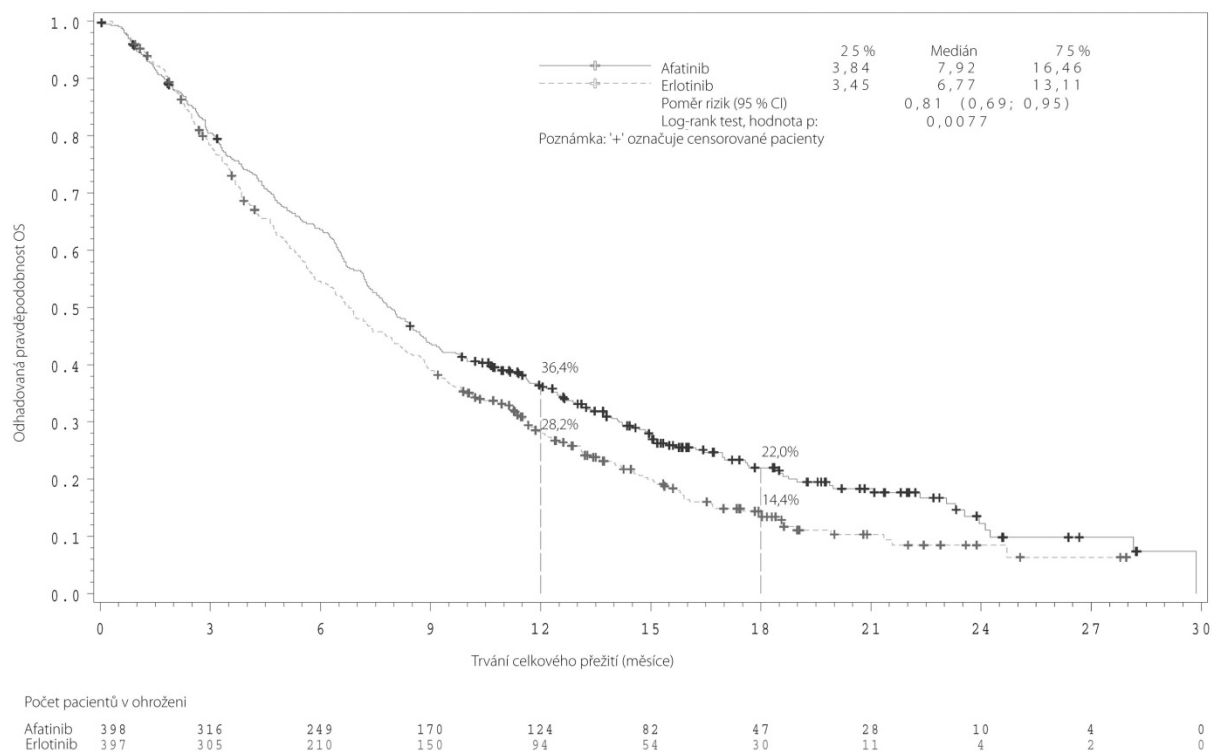
	GIOTRIF (N=398)	erlotinib (n=397)	Poměr rizik (HR)/ poměr šancí (OR) (95 % CI)	Hodnota p²
PFS Měsíce (medián)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69: 0,96)	0,0103
OS Měsíce (medián)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69: 0,95)	0,0077
Naživu po 12 měsících	36,4 %	28,2 %		
Naživu po 18 měsících	22,0 %	14,4 %		
Objektivní odpověď¹ (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98: 4,32)	0,0551
Délka odpovědi Měsíce (medián)	7,29	3,71		

¹CR=kompletní odpověď; PR=částečná odpověď

²hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro míru objektivní odpovědi (ORR) na základě logistické regrese

Poměr rizik pro celkové přežití byl 0,68 u pacientů ve věku < 65 let (95 % CI 0,55, 0,85) a 0,95 (95 % CI 0,76, 1,19) u pacientů ve věku 65 let a starších.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka pro OS dle léčebné skupiny ve studii LUX-Lung 8



Přínos s ohledem na PFS s sebou nesl zlepšení příznaků souvisejících s onemocněním a oddálení doby do zhoršení (viz tabulka 11).

Tabulka 11 : Dopad na příznaky onemocnění pro přípravek GIOTRIF v porovnání s erlotinibem ve studii LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Kašel	Dyspnoe	Bolest
% zlepšených pacientů^{a, c}	43 % vs. 35 %; p=0,0294	51 % vs. 44 %; p=0,0605	40 % vs. 39 %; p=0,7752
Oddálení doby do zhoršení (v měsících)^{b, c}	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p=0,8690

^a prezentovány jsou hodnoty pro přípravek GIOTRIF v porovnání s erlotinibem, hodnota p vychází z logistické regrese

^b hodnota p pro dobu do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

^c hodnoty p nebyly upraveny s ohledem na multiplicitu

Účinnost u EGFR negativních nádorů nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tímto léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace v indikacích NSCLC (viz bod 4.2 pro informace o pediatrickém použití). Pediatrický vývoj však probíhal u pediatrických pacientů s jinými onemocněními.

V otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze I/II se zvyšováním dávky byly posuzovány

bezpečnost a účinnost přípravku GIOTRIF u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 18 let s recidivujícími/refrakterními neuroektodermálními nádory, rhabdomyosarkomem a/nebo jinými solidními nádory se známou s deregulací drah ErbB bez ohledu na histologický charakter nádoru. V části klinického hodnocení zjišťující optimální dávku bylo léčeno celkem 17 pacientů. V rozšiřující části klinického hodnocení zjišťující maximální tolerovanou dávku (MTD) dostávalo 39 pacientů vybraných na základě biomarkerů deregulace drah ErbB přípravek GIOTRIF v dávce 18 mg/m²/den. V této rozšiřující části nebyla zjištěna žádná objektivní odpověď u 38 pacientů včetně 6 pacientů s refrakterním gliomem vyššího stupně (high grade glioma, HGG), 4 pacientů s difúzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG), 8 pacientů s ependymomem a 20 pacientů s jiným histologickým nálezem. U jednoho pacienta s neuro-gliálním nádorem mozku s fúzí genů CLIP2-EGFR byla potvrzena částečná odpověď (informace o použití v pediatrii viz bod 4.2). Profil nežádoucích účinků přípravku GIOTRIF u pediatrických pacientů odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku GIOTRIF byly pozorovány C_{max} afatinibu přibližně za 2 až 5 hodin po dávce. Hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ se v dávkovém rozmezí 20 mg až 50 mg přípravku GIOTRIF zvýšily nepatrně více než proporcionálně. Systémová expozice vůči afatinibu se snižuje o 50 % (C_{max}) a 39 % ($AUC_{0-\infty}$), pokud je afatinib podáván spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku ve srovnání s podáním nalačno. Na základě populačních farmakokinetických údajů odvozených z klinických studií u různých typů nádorů bylo pozorováno průměrné snížení $AUC_{\tau,ss}$ o 26 %, pokud byla konzumována potrava v průběhu 3 hodin před užitím nebo 1 hodinu po užití přípravku GIOTRIF. Proto nesmí být potrava konzumována nejméně 3 hodiny před užitím a nejméně 1 hodinu po užití přípravku GIOTRIF (viz body 4.2 a 4.5).

Distribuce

In vitro je u člověka afatinib vázán na bílkoviny plazmy přibližně z 95 %. Afatinib se váže na bílkoviny jak nekovalentně (tradiční vazba na proteiny), tak i kovalentně.

Biotransformace

Metabolické reakce katalyzované enzymy hrají u afatinibu *in vivo* zanedbatelnou roli. Kovalentní sloučeniny adiční k proteinům představovaly hlavní cirkulující metabolity afatinibu.

Eliminace

U lidí probíhá vylučování afatinibu primárně stolicí. Po podání perorálního roztoku 15 mg afatinibu je 85,4 % dávky zachyceno ve stolici a 4,3 % v moči. Mateřská sloučenina afatinibu odpovídala 88 % zachycené dávky. Efektivní poločas vylučování afatinibu je přibližně 37 hodin. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací afatinibu bylo tedy dosaženo během 8 dnů při opakovaném podávání afatinibu, což vedlo k akumulaci na 2,77násobek ($AUC_{0-\infty}$) a 2,1násobek (C_{max}). U pacientů léčených afatinibem déle než 6 měsíců byl terminální poločas odhadnut na 344 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Méně než 5 % jednotlivé dávky afatinibu se vylučuje ledvinami. Expozice afatinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin byla porovnána se zdravými dobrovolníky po podání jediné dávky 40 mg přípravku GIOTRIF. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (n=8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² podle rovnice Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) vykazovali ve srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 101 % (C_{max}) a 122 % (AUC_{0-tz}). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (n=8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², podle rovnice MDRD) vykazovali ve

srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 122 % (C_{max}) a 150 % (AUC_{0-tz}). Na základě tohoto hodnocení a populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií u různých typů nádorů byl učiněn závěr, že není třeba upravovat počáteční dávky u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin, ale že pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat (viz „Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací“ dále a bod 4.2). Přípravek GIOTRIF nebyl hodnocen u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo na dialýze.

Porucha funkce jater

Afatinib se vylučuje zejména biliární/fekální exkrecí. Jedinci s lehkou (Child Pugh A) nebo se středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater měli podobnou expozici ve srovnání se zdravými dobrovolníky po podání jednotlivé dávky přípravku GIOTRIF 50 mg. To je ve shodě s populačními farmakokinetickými údaji odvozenými z klinických studií u různých typů nádorů (viz „Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací“ níže). Žádná úprava úvodní dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Farmakokinetika afatinibu nebyla zkoumána u jedinců s těžkou poruchou (Child Pugh C) funkce jater (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 927 nemocných s karcinomem (764 mělo NSCLC), kteří užívali GIOTRIF v monoterapii. Žádná úprava úvodní dávky nebyla nutná pro kteroukoliv z následujících testovaných kovariant.

Věk

Nebyl pozorován žádný významný vliv věku (v rozmezí 28-87 let) na farmakokinetiku afatinibu.

Tělesná hmotnost

Plazmatická expozice ($AUC_{\tau,ss}$) byla zvýšena o 26 % u pacienta s tělesnou hmotností 42 kg (2,5 percentil) a snížena o 22 % u pacienta s hmotností 95 kg (97,5 percentil) v poměru s pacientem o tělesné hmotnosti 62 kg (medián tělesné hmotnosti pacientů v celkové populaci pacientů).

Pohlaví

Ženy měly o 15 % vyšší plazmatickou expozici ($AUC_{\tau,ss}$, korigovaná tělesná hmotnost) než muži.

Rasa

Rasa neměla žádný vliv na farmakokinetiku afatinibu na základě populační farmakokinetické analýzy, včetně pacientů asijského, kavkazského a černošského původu. Údaje o černošských rasových skupinách byly omezené.

Porucha funkce ledvin

Expozice vůči afatinibu se středně zvýšila s poklesem clearance kreatininu (CrCl vypočítána podle Cockcrofta a Gaulta), tj. u pacienta s CrCl 60 ml/min, respektive 30 ml/min se expozice ($AUC_{\tau,ss}$) vůči afatinibu zvýšila o 13 %, respektive 42 % a snížila o 6 %, respektive 20 % u pacienta s CrCl 90 ml/min respektive 120 ml/min a to ve srovnání s pacientem s CrCl 79 ml/min (medián CrCl pacientů v celkové analyzované populaci pacientů).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater identifikovaní podle abnormálních jaterních testů nevykazovali korelaci s žádnou významnou změnou expozice vůči afatinibu. Pro středně těžkou a těžkou poruchu funkce jater byly dostupné omezené údaje.

Další charakteristiky nemocných/vnitřní faktory

Další charakteristiky nemocných/vnitřní faktory, u kterých byl zjištěn významný dopad na expozici vůči afatinibu, byly: skóre výkonnosti ECOG, hladiny laktátdehydrogenázy, hladiny alkalické fosfatázy a celková bílkovina. Individuální velikosti účinku těchto kovariant byly považovány za klinicky nevýznamné.

Anamnéza kouření, konzumace alkoholu (omezené údaje) nebo přítomnost metastáz v játrech neměly žádný významný dopad na farmakokinetiku afatinibu.

Pediatrická populace

Po podání afatinibu v dávce 18 mg/m² byla expozice v ustáleném stavu (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 18 let srovnatelná s expozicí zjištěnou u dospělých po podání 40–50 mg afatinibu (informace o použití v pediatrii viz také bod 4.2).

Další informace o lékových interakcích

Interakce s transportními systémy pro vychytávání léků

In vitro údaje svědčily o tom, že lékové interakce s afatinibem dané inhibicí transportérů OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a OCT3 jsou nepravděpodobné.

Interakce s enzymy cytochromu P450 (CYP)

U člověka bylo zjištěno, že při metabolismu afatinibu hrají enzymaticky katalyzované reakce zanedbatelnou roli. Přibližně 2 % z dávky afatinibu byla metabolizována FMO3 a N-demethylace závislá na CYP3A byla příliš nízká na to, aby ji bylo možno kvantitativně zjistit. Afatinib není inhibítorem ani induktorem CYP enzymů. Proto je nepravděpodobné, že by přípravek ovlivňoval metabolismus jiných léků, které tlumí nebo jsou metabolizovány enzymy CYP.

Účinek inhibice UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) na afatinib

In vitro údaje svědčily o tom, že lékové interakce s afatinibem dané inhibicí UGT1A1 jsou nepravděpodobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perorální podání jednotlivé dávky myším a potkanům svědčí o nízkém akutním toxickém potenciálu afatinibu. Ve studiích s opakovaným podáváním perorálních dávek v trvání až 26 týdnů u potkanů nebo až 52 týdnů u miniprasat byly hlavní účinky identifikovány v kůži (kožní změny, epiteliální atrofie a folikulitida u potkanů), v gastrointestinálním traktu (průjem, eroze žaludku, epiteliální atrofie u potkanů a miniprasat) a v ledvinách (papilární nekróza u potkanů). V závislosti na nálezech se tyto změny objevily při expozicích nižších, než nastávají při klinicky významných hladinách nebo při expozicích v jejich rozsahu nebo nad nimi. Vedle toho byla v různých orgánech pozorována farmakodynamicky zprostředkovaná atrofie epitelů u obou druhů zvířat.

Reprodukční toxicita

Na základě mechanismu účinku všechny léčivé přípravky zacílené na EGFR včetně přípravku GIOTRIF mají potenciál způsobit poškození plodu. Embryofetální vývojové studie provedené u afatinibu neodhalily žádné známky teratogenity. Příslušná celková systémová expozice (AUC) byla buď mírně vyšší (2,2násobek u potkanů) nebo nižší (0,3násobek u králíků) ve srovnání s hladinami u pacientů.

Radioaktivně značený afatinib podaný perorálně potkanům 11. den laktace se vylučoval do mléka samic.

Studie fertility u samců a samic potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalily žádný významný vliv na fertilitu. Celková systémová expozice (AUC_{0-24}) u samců a samic potkanů se pohybovala v rozsahu expozice pozorované u pacientů nebo nižší (1,3násobek respektive 0,51násobek). Studie u potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalila žádný významný vliv na prenatální a postnatální vývoj. Nejvyšší celková systémová expozice (AUC_{0-24}) u samic potkanů byla nižší než pozorovaná u pacientů (0,23násobek).

Fototoxicita

3T3 test *in vitro* prokázal, že afatinib může mít fototoxický potenciál.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s přípravkem GIOTRIF provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Krosповidon typ A
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

Hypromelosa (E 464)
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Polysorbát 80 (E 433)

GIOTRIF 30, 40 a 50 mg potahované tablety

Hypromelosa (E 464)
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Polysorbát 80 (E 433)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC jednodávkový perforovaný blistr. Blistr je zabalen spolu se sáčkem vysoušedla v laminovaném hliníkovém obalu a obsahuje 7 x 1 potahovanou tabletu. Velikosti balení jsou 7 x 1, 14 x 1 nebo 28 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

GIOTRIF 20 mg potahované tablety

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg potahované tablety

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg potahované tablety

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg potahované tablety

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.