

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane
GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane
GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane
GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 118 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 30 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 176 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 40 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 235 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg afatynibu (w postaci dimaleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 294 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane

Tabletki w kolorze białym do żółtawego, okrągła, obustronnie wypukła, o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T20” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane

Ciemnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T30” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane

Jasnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T40” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane

Ciemnoniebieska, owalna, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczonym kodem „T50” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu

- dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR;
- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta (patrz Tabela 1 poniżej).

Zwiększenie dawki

Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę początkową 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu pierwszego cyklu leczenia (21 dni w przypadku NDRP z mutacją EGFR i 28 dni w przypadku NDRP płaskonabłonkowego. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką wynosi 50 mg.

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być czasowe przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Tabela 1: Informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działania niepożądane wg CTCAE ^a	Zalecane dawkowanie	
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu ^b	Brak modyfikacji dawki
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się ^c lub nietolerowane) lub stopnia \geq 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 ^b	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg ^d

^aWspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute. (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^bW razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w

przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.

^c Biegunka trwająca > 48 godzin i (lub) wysypka trwająca > 7 dni

^d Jeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. *interstitial lung disease* - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego GIOTRIF, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp)

Jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego GIOTRIF. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stwierdzono zwiększoną ekspozycję na afatynib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynność nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ani ciężkimi (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynność nerek. Należy monitorować pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynność nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) i zmodyfikować odpowiednio dawkę produktu GIOTRIF w razie jego nietolerancji.

Nie zaleca się stosowania produktu GIOTRIF u pacjentów z wartością eGFR < 15 ml/min/1,73 m² ani u pacjentów dializowanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ekspozycja na afatynib nie zmienia się znacząco u pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z ciężkimi (stopień C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie stosuje się produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy GIOTRIF jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszania, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na afatynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji EGFR

Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwalidowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF zgłaszano przypadki biegunki, w tym ciężkiej biegunki (patrz rozdział 4.8). Biegunka może powodować odwodnienie, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności nerek, które w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu. Biegunka występowała zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Biegunka 3. stopnia występowała zazwyczaj w pierwszych 6 tygodniach leczenia.

Aktywne leczenie biegunki, w tym odpowiednie nawodnienie połączone z przyjmowaniem leków przeciwbiegunkowych, szczególnie w pierwszych 6 tygodniach leczenia odgrywa istotną rolę i powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Należy zastosować leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), a w razie konieczności w największej zalecanej zatwierdzonej dawce. Leki przeciwbiegunkowe powinny być łatwo dostępne dla pacjentów, aby można je było zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i kontynuować leczenie przez okres co najmniej 12 godzin od uzyskania prawidłowej perystaltyki i ustąpienia biegunki. Pacjenci, u których wystąpiła ciężka biegunka mogą wymagać przerwy w leczeniu i zmniejszenia dawki lub całkowitego przerwania leczenia produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.2). Pacjenci odwodnieni mogą wymagać dożylnego podania elektrolitów i płynów.

Skórne działania niepożądane

Odnotowano przypadki wysypki/trądziku u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.8). Wysypka ma zazwyczaj postać łagodnej lub umiarkowanej wysypki rumieniowatej i trądzikopodobnej, która może występować lub nasilać się w miejscach narażonych na działanie słońca. Pacjentom, którzy narażeni są na działanie słońca zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i preparatów ochronnych z filtrem przeciwsłonecznym. Wczesne leczenie reakcji skórnych (preparatami nawilżającymi, antybiotykami) może ułatwić długotrwałe stosowanie produktu leczniczego GIOTRIF. U pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi może także być konieczne tymczasowe przerwanie terapii, zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), dodatkowe leczenie oraz skierowanie do lekarza specjalisty w zakresie leczenia objawów dermatologicznych.

Odnotowano przypadki pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkie przypadki sugerujące zespół Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. Należy przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne zmiany pęcherzowe lub złuszcające (patrz punkt 4.8).

Płeć żeńska, mniejsza masa ciała oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek

Większą ekspozycję na afatynib zaobserwowano u kobiet, pacjentów z mniejszą masą ciała oraz z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Może to powodować większe ryzyko działań niepożądanych, a w szczególności biegunki, wysypki/trądziku i zapalenia jamy ustnej. U pacjentów z w/w czynnikami ryzyka zaleca się ściślejszą obserwację.

Choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD)

Istnieją doniesienia o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc lub działań niepożądanych o zbliżonym obrazie chorobowym (np. nacieki w płucach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), w tym przypadkach śmiertelnych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w leczeniu NDRP. Występowanie działań niepożądanych o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc odnotowano u 0,7% z pacjentów leczonych produktem GIOTRIF we wszystkich badaniach klinicznych (w tym 0,5% pacjentów z działaniami niepożądanymi o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc stopnia ≥ 3 wg CTCAE). W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie.

Aby wykluczyć chorobę śródmiąższową płuc, należy przeprowadzić skrupulatną ocenę wszystkich pacjentów z objawami płucnymi (duszność, kaszel, gorączka) charakteryzującymi się ostrym początkiem i (lub) niewyjaśnionym nasileniem. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym GIOTRIF do czasu zakończenia oceny tych objawów. Jeżeli rozpoznana zostanie choroba śródmiąższowa płuc, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Przypadki niewydolności wątroby, niekiedy zakończone zgonem, podczas leczenia produktem leczniczym GIOTRIF odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Do czynników ryzyka u tych pacjentów należały istniejąca uprzednio choroba wątroby i (lub) choroby współistniejące związane z progresją podstawowej choroby nowotworowej. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby. W głównych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w stopniu 3 obserwowano u 2,4% (LUX-Lung 3) i 1,6% (LUX-Lung 8) pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami badań wątroby, przyjmujących dawkę 40 mg na dobę. W badaniu LUX-Lung 3 aktywność AspAT/AlAT w stopniu 3 w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wyjściowymi wynikami testów czynności wątroby była około 3,5 razy wyższa. W badaniu LUX-Lung 8 nie było przypadków zwiększenia aktywności AspAT/AlAT stopnia 3 w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wyjściowymi wynikami testów czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia może być konieczne u osób z pogarszającą się czynnością wątroby (patrz punkt 4.2) Należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów, u których wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zapalenie rogówki

W przypadku wystąpienia takich objawów jak: ostre lub pogarszające się zapalenia oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy tymczasowo przerwać lub zakończyć leczenie produktem leczniczym GIOTRIF. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie. Stosowanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i owrzodzenia (patrz punkt 4.8).

Czynność lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem HER2. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych nie wskazują na niekorzystne działanie produktu leczniczego GIOTRIF na kurczliwość mięśnia sercowego. Jednakże nie prowadzono badań z produktem leczniczym GIOTRIF u pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) ani z poważnymi chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów, u których występują sercowe czynniki ryzyka oraz tych, u których występują choroby, które mogą wpłynąć na LVEF, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę poziomu LVEF przed i po wdrożeniu leczenia produktem leczniczym GIOTRIF. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy sercowe, należy rozważyć obserwację czynności serca, w tym ocenę LVEF.

U pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy normy, należy rozważyć konsultację kardiologiczną oraz tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.

Interakcje z glikoproteina-P (P-gp)

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp może zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy GIOTRIF zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, brak laktazy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z układami transportującymi leki

Wpływ inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) na afatynib

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem P-gp i BCRP. Po podaniu silnego inhibitora P-gp i BCRP rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) na 1 godzinę przed pojedynczą dawką 20 mg produktu leczniczego GIOTRIF, ekspozycja na afatynib wzrosła o 48% (pole pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$)) oraz 39% (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max})). Z drugiej strony, kiedy rytonawir podano jednocześnie lub 6 godzin po podaniu 40 mg produktu leczniczego GIOTRIF, biodostępność względna afatynibu wynosiła odpowiednio 119% ($AUC_{0-\infty}$) i 104% (C_{max}) oraz 111% ($AUC_{0-\infty}$) i 105% (C_{max}). Z tego względu silne inhibitory P-gp (w tym m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkt 4.2).

Wpływ induktorów P-gp na afatynib

Wcześniejsze podawanie silnego induktora P-gp ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszyło stężenie afatynibu w osoczu o 34% ($AUC_{0-\infty}$) i 22% (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 40 mg. Silne induktory P-gp (w tym m.in. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą zmniejszać ekspozycję na afatynib (patrz punkt 4.4).

Wpływ afatynibu na substraty P-gp

Na podstawie wyników badań *in vitro* dowiedziono, że afatynib jest umiarkowanym inhibitorem P-gp. Jednakże w oparciu o dane kliniczne uważa się, że jest mało prawdopodobne, że leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powoduje zmiany w stężeniu innych substratów P-gp w osoczu.

Interakcje z BCRP

Badania *in vitro* wykazały, że afatynib jest substratem oraz inhibitorem transportera BCRP. Afatynib może zwiększać biodostępność substratów BCRP podawanych doustnie (w tym m.in. rozuwastatyny i sulfasalazyny).

Wpływ żywności na afatynib

Jednoczesne spożycie posiłku z dużą zawartością tłuszczu i produktu leczniczego GIOTRIF powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na afatynib o około 50% dla C_{max} oraz 39% dla $AUC_{0-\infty}$. Produkt leczniczy GIOTRIF powinien być przyjmowany na czczo (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względów bezpieczeństwa kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego GIOTRIF. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze, których działanie ukierunkowane jest na EGFR, są potencjalnie szkodliwe dla płodu.

Badania na zwierzętach, które otrzymywały afatynib nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały objawów teratogenności, także w dawkach śmiertelnych dla matki. Niepożądane zmiany występowały jedynie po dawkach toksycznych. Jednakże ekspozycja układowa uzyskana u zwierząt znajdowała się w przedziale zbliżonym lub poniżej poziomów zaobserwowanych u pacjentów (patrz punkt 5.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego GIOTRIF u kobiet w okresie ciąży. Ryzyko dla ludzi jest nieznane. Jeśli produkt leczniczy GIOTRIF jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas lub po terapii, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach potwierdziły wydzielanie afatynibu z mlekiem (patrz punkt 5.3). W związku z tym prawdopodobne jest, że afatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Należy odradzać karmienie piersią matkom otrzymującym produkt leczniczy GIOTRIF.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi dotyczących wpływu afatynibu na płodność. Dostępne niekliniczne dane toksykologiczne wykazały wpływ większych dawek produktu leczniczego na układ rozrodczy, dlatego nie można wykluczyć negatywnego wpływu produktu leczniczego GIOTRIF na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy GIOTRIF wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas terapii produktem leczniczym GIOTRIF u niektórych pacjentów zgłaszano działania niepożądane dotyczące oczu (zapalenie spojówek, suchość oka, zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8), co mogło wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w Tabeli 2. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane (patrz punkt 4.4) oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica (patrz również Tabela 3, 4 i 5). Generalnie zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania częstych działań niepożądanych.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę, u 57% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3 i u 25% pacjentów w badaniu LUX-Lung 8 konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których zaprzestano terapii ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio, 1,3% oraz 0% w badaniu LUX-Lung 3 oraz 3,8% i 2,0% w badaniu LUX-Lung 8.

Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zgłoszono u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Odnotowano występowanie pęcherzowych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, chociaż w tych sytuacjach stwierdzono inne możliwe przyczyny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich badaniach u pacjentów z NDRP oraz działań niepożądanych zaobserwowanych w okresie po dopuszczeniu do obrotu, w których podawano dobową dawkę produktu leczniczego GIOTRIF w monoterapii wynoszącą 40 mg lub 50 mg.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania

Układ	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica ¹	Zapalenie pęcherza moczowego		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia odczuwania smaku		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ² Nudności Wymioty	Niestrawność Zapalenie warg	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³ Wysypka trądzikopodobna ⁴ Świąd ⁵ Sucha skóra ⁶	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Zaburzenia paznokci ⁸		Zespół Stevensa-Johnsona ⁷ Toksyczna nekroliza naskórka ⁷
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała		

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej³ Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵ Obejmuje świąd, świąd uogólniony

⁶ Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁷ W oparciu o doświadczenie z okresu po dopuszczeniu do obrotu

⁸ Obejmuje zaburzenia paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (onycholiza), toksyczne oddziaływanie na paznokcie, łamliwość paznokci, wrastanie paznokci, wgłębienia w płytce paznokciowej, złuszczenie płytki paznokciowej, przebarwienia paznokci, dystrofię paznokci, pofałdowanie paznokci i szponowatość paznokci.

Opis wybranych działań niepożądanych

W Tabelach 3 i 4 przedstawiono bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniach LUX-Lung 3 oraz LUX-Lung 7, wg NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg raz na dobę) N=229			Pemetreksed/ Cisplatyna N=111		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Stopień wg NCI-CTC						
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Krwawienie z nosa	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Zapalenie jamy ustnej ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Zapalenie warg	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Sucha skóra ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Świąd ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,5	0	0	9,0	0	0

¹Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia

²Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej

³Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką

⁴Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną

⁵Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę

⁶Obejmuje świąd, świąd uogólniony

Tabela 4: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/dobę) N=160			Gefitynib N=159		
	Wszystkie stopnie	3.	4.	Wszystkie stopnie	3.	4.
Stopień wg NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Zapalenie pęcherza moczowego ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokaliemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Wysięk płynu z nosa ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Krwawienie z nosa	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Zapalenie jamy ustnej ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nudności	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Wymioty	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Niestrawność	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>						
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Suchość skóry	32,5	0	0	39,6	0	0
Świąd ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Trądzikopodobne zapalenie skóry ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Gorączka	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Badania diagnostyczne</i>						
Zmniejszenie masy ciała	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokcia, zakażenie łożyska paznokcia

² Obejmuje zapalenie pęcherza, zakażenie dróg moczowych

³ Obejmuje hipokaliemię, zmniejszone stężenie potasu we krwi

⁴ Obejmuje wysięk płynu z nosa, stan zapalny nosa

⁵ Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej

⁶ Obejmuje grupę preferowanych terminów obejmujących wysypkę

⁷ Obejmuje świąd, świąd uogólniony

⁸ Obejmuje trądzikopodobne zapalenie skóry, trądzik

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do zaprzestania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia (> 2,5 do 5,0-krotnie przewyższające górną granicę normy [GGN]) wystąpiło u < 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF. Zwiększenie aktywności AlAT 3. stopnia (> 5,0 do 20,0-krotnie przewyższające GGN) wystąpiło u < 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Bardzo częste działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem GIOTRIF, występujące u co najmniej 10% pacjentów w badaniu LUX-Lung 8 podsumowano z podziałem na stopnie wg

klasyfikacji NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) w Tabeli 5.

Tabela 5: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu LUX-Lung 8*

Stopień NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/dobę) N=392			Erlotynib N=395		
	Dowolny stopień	3	4	Dowolny stopień	3	4
Terminologia wg MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zanokcica ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszony apetyt	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Zapalenie jamy ustnej ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nudności	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Wysypka trądzikopodobna ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Raporty od pacjentów o częstotliwości występowania wszystkich działań niepożądanych niezależnie od przyczyny

¹ Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznoci, zakażenie łożyska paznokci

² Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenie błon śluzowych

³ Obejmuje grupę preferowanych terminów opisujących wysypkę

⁴ Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, trądzikopodobne zapalenie skóry.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt GIOTRIF w dawce 40 mg obserwowano zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększoną aktywność AlAT i AspAT). Miały one przeważnie charakterystykę przemijającą i nie prowadziły do zaprzestania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT 2. stopnia wystąpiło u 1% pacjentów, a 3. stopnia – u 0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym GIOTRIF (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) związane było z takimi zdarzeniami niepożądanymi, jak nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. zdarzenia niepożądane ustąpiły.

Leczenie

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy GIOTRIF. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego GIOTRIF oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13.

Mechanizm działania.

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

Działanie farmakodynamiczne

Nieprawidłowe przesyłanie sygnałów z receptorów z rodziny ErbB wywołany przez mutacje i (lub) amplifikację receptora i (lub) nadekspresję ligandu przyczynia się do występowania złośliwego fenotypu. Mutacja EGFR określa odrębny podtyp molekularny raka płuca.

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR ((Del 19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w egzonie 18 (G719X) i egzonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.

Pojawienie się wtórnej mutacji T790M stanowi główny mechanizm oporności na afatynib, a zawartość genów z allelami zawierającymi T790M jest skorelowana ze stopniem oporności w warunkach in vitro. Mutacja T790M wykrywana jest w około 50% guzów u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby podczas leczenia afatynibem, w przypadku których jako kolejny rzut leczenia można rozważyć leki z grupy TKI EGFR ukierunkowane na T790M. W badaniach nieklinicznych sugerowano inne mechanizmy oporności na afatynib, a w warunkach klinicznych zaobserwowano amplifikację genu MET.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt GIOTRIF u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją EGFR

Badanie LUX–Lung 3

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego GIOTRIF w terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP (stadium IIIB lub IV) z mutacją EGFR oceniono w ogólnosiłowym, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym. U pacjentów przeprowadzono badanie przesiewowe w celu wykrycia 29 różnych mutacji EGFR, wykorzystując do tego celu metodę opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacjentów w sposób losowy (2:1) przydzielono do grupy przyjmującej produkt leczniczy GIOTRIF w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy, której podano maksymalnie 6 cykli pemetreksedu/cisplatyny.

Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 61 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%), 26% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 72% osoby rasy azjatyckiej. Osiemdziesiąt dziewięć % pacjentów miało często występującą mutację EGFR (Del 19 lub L858R).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany w sposób niezależny, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowity czas przeżycia oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi. Do dnia przeprowadzenia analizy (14 listopada 2013 r.) u 176 pacjentów (76,5%) z grupy otrzymującej afatynib i 70 pacjentów (60,9%) z grupy otrzymującej chemioterapię wystąpiło zdarzenie uwzględniane w analizie PFS, tzn. progresja choroby określona w centralnym niezależnym przeglądzie lub zgon. Wyniki dotyczące skuteczności podane są na Rycinie 1 oraz w Tabelach 6 i 7.

Badanie LUX–Lung 6

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu GIOTRIF u pacjentów z Azji z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuca w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR oceniono w wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją. Podobnie jak w badaniu LUX-Lung 3, pacjenci z uprzednio nieleczonym NDRP przeszli badanie przesiewowe w celu wykrycia mutacji EGFR z użyciem testu TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Wśród zrandomizowanych pacjentów 65% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 58 lat, a wszyscy pacjenci byli pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z często występującymi mutacjami EGFR stanowili 89% populacji badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany w centralnym niezależnym przeglądzie; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS i ORR.

W obu badaniach wykazano znamioną poprawę PFS u pacjentów z obecnością mutacji EGFR leczonych produktem GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowane są na Rycinie 1 (LUX-Lung 3) oraz w Tabelach 6 i 7 (LUX-Lung 3 i 6). W Tabeli 7 przedstawione są efekty leczenia w podgrupach pacjentów z dwiema częstymi mutacjami EGFR – Del 19 i L858R.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej i w poszczególnych grupach terapeutycznych w badaniu Lux-Lung 3 (całkowita populacja)

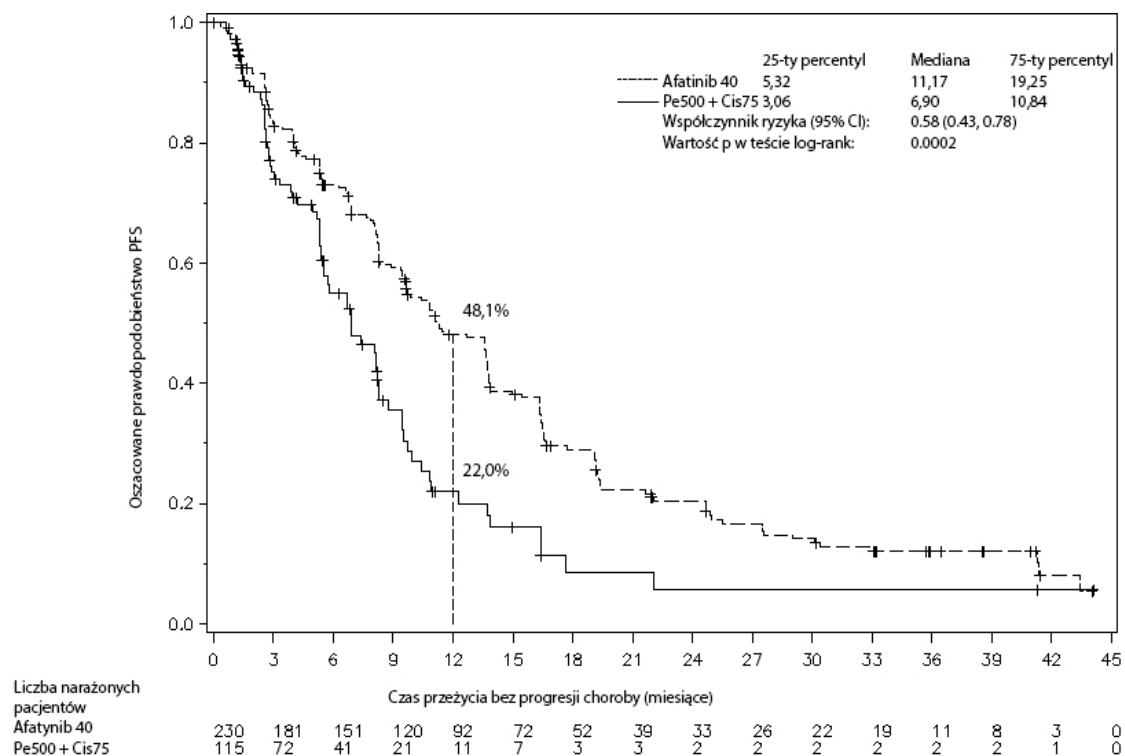


Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności produktu GIOTRIF wobec połączenia pemetreksed/cisplatyna (LUX-Lung 3) gemcytabina/cisplatyna (LUX-Lung 6) (niezależna ocena)

	Badanie LUX–Lung 3		Badanie LUX–Lung 6	
	GIOTRIF (n=230)	Pemetreksed/ Cisplatyna (n=115)	GIOTRIF (n=242)	Gemcytabina/ Cisplatyna (n=122)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) Miesiące (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Wartość p ¹	0,0002		< 0,0001	
Odsetek PFS po roku	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Iloraz szans (OR) (95% CI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Wartość p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Całkowity czas przeżycia (OS) Miesiące (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Wartość p ¹	0,3850		0,6137	

¹ Wartość p dla PFS/OS w oparciu o test logarytmicznych rang ze stratyfikacją; wartość p dla wskaźnika odpowiedzi obiektywnej w oparciu o regresję logistyczną.

² CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności (PFS i OS) produktu GIOTRIF wobec połączenia pemetreksed/cisplatyna (LUX-Lung 3) lub gemcytabina/cisplatyna (LUX-Lung 6) w zdefiniowanych w protokole podgrupach pacjentów z mutacją EGFR Del 19 lub L858R (niezależna ocena)

Del 19	Badanie LUX–Lung 3		Badanie LUX–Lung 6	
	GIOTRIF (n=112)	Pemetreksed/ Cisplatyna (n=57)	GIOTRIF (n=124)	Gemcytabina/ Cisplatyna (n=62)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby Miesiące (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Wartość p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Całkowity czas przeżycia (OS) Miesiące (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Wartość p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (n=91)	Pemetreksed/ Cisplatyna (n=47)	GIOTRIF (n=92)	Gemcytabina/ Cisplatyna (n=46)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby Miesiące (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Wartość p ¹	0,2191		< 0,0001	
Całkowity czas przeżycia (OS) Miesiące (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Wartość p ¹	0,2919		0,3432	

¹ Wartość p dla PFS/OS w oparciu o test logarytmicznych rang ze stratyfikacją

W zdefiniowanej w protokole podgrupie chorych z częstymi mutacjami (Del 19 i L858R łącznie) mediana PFS w grupie produktu GIOTRIF i chemioterapii wynosiła, odpowiednio, 13,6 miesiąca wobec 6,9 miesiąca (HR 0,48; 95% CI: 0,35–0,66; p < 0,0001; n=307) w badaniu LUX-Lung 3, oraz, odpowiednio, 11,0 miesiąca wobec 5,6 miesiąca (HR 0,24; 95% CI: 0,17-0,35; p < 0,0001; n=324) w badaniu LUX-Lung 6.

Korzystnemu PFS towarzyszyła poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do ich nasilenia (patrz Tabela 8). Średnie wyniki w czasie dla ogólnej jakości życia, ogólnego stanu zdrowia i stanu fizycznego, pełnionych ról społecznych oraz funkcji poznawczych i funkcjonowania emocjonalnego były znacznie lepsze w przypadku produktu leczniczego GIOTRIF.

Tabela 8: Wpływ leczenia produktem GIOTRIF na oceny objawów w porównaniu z chemioterapią w badaniach LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13)

	Badanie LUX–Lung 3		
	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą ^a	67% wobec 60%; p=0,2133	65% wobec 50%; p=0,0078	60% wobec 48%; p=0,0427
Wydłużenie mediany czasu do pogorszenia (miesiące) ^{a,b}	27,0 wobec 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 wobec 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 wobec 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	Badanie LUX–Lung 6		
	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą ^a	76% wobec 55%; p=0,0003	71% wobec 48%; p < 0,0001	65% wobec 47%; p=0,0017
Wydłużenie mediany czasu do pogorszenia (miesiące) ^{a,b}	31,1 wobec 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 wobec 1,7 HR 0,53; p < 0001	6,9 wobec 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a Wartości przedstawione dla produktu leczniczego GIOTRIF w porównaniu z chemioterapią; wartość p w oparciu o regresję logistyczną

^b Wartość p dla czasu do pogorszenia w oparciu o test logarytmicznych rang ze stratyfikacją

Badanie LUX–Lung 2

Badanie LUX-Lung 2 było jednoramiennym badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 129 pacjentów chorych na gruczolakoraka płuc w stadium IIIB lub IV z mutacją EGFR, uprzednio nieleczonych EGFR TKI. Pacjenci zostali zakwalifikowani do terapii pierwszego rzutu (n=61) lub drugiego rzutu (n=68) (tj. po niepowodzeniu 1 schematu wcześniejszej chemioterapii). U 61 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie, potwierdzone ORR i DCR według oceny niezależnej wynosiły odpowiednio 65,6% i 86,9%. Mediana PFS według oceny niezależnej wynosiła 12,0 miesięcy. Skuteczność była równie wysoka w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię (n=68; ORR 57,4%; mediana PFS według oceny niezależnej wyniosła 8,0 miesięcy). Zaktualizowana mediana OS dla leczenia pierwszego i drugiego rzutu wynosiła odpowiednio 31,7 miesiąca i 23,6 miesiąca.

LUX-Lung 7

Badanie LUX-Lung 7 to międzynarodowe badanie fazy IIb, prowadzone metodą otwartej próby z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GIOTRIF u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem gruczołowym płuc (stadium IIIB lub IV) z mutacją EGFR jako leczenia pierwszego rzutu. W ramach badania przesiewowego pacjenci przeszli test w kierunku mutacji aktywujących EGFR (Del 19 i/lub L858R) z zastosowaniem testu TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit Qiagen Manchester Ltd. Pacjenci (n=319) zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do otrzymywania produktu GIOTRIF[®] w dawce 40 mg doustnie raz na dobę (n=160) lub gefitynibu w dawce 250 mg doustnie raz na dobę (n=159). Randomizacja była stratyfikowana pod względem statusu mutacji EGFR (Del 19; L858R) i obecności przerzutów do mózgu (tak/nie).

Wśród zrandomizowanych pacjentów kobiety stanowiły 62%, mediana wieku wynosiła 63 lata, 16% pacjentów miało przerzuty do mózgu, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (31%) lub 1 (69%), 57% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, a 43% - nieazjatyckiego.. Pobrane od pacjentów próbki guza z mutacją EGFR zostały sklasyfikowane jako delecja eksonu 19 (58%) lub substytucja eksonu 21 L858R (42%).

Równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały „m.in.” PFS w ocenie niezależnych ekspertów oraz OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ORR i DCR. GIOTRIF znamienne

wydłużył PFS i ORR u pacjentów z potwierdzonymi mutacjami EGFR w porównaniu z gefitynibem. Parametry oceny skuteczności podsumowane są w Tabeli 9.

Tabela 9: Parametry oceny skuteczności produktu GIOTRIF wobec gefitynibu (badanie LUX-Lung 7) w oparciu o wyniki analizy głównej z sierpnia 2015 r.

	GIOTRIF (N=160)	Gefitynib (N=159)	Hazard względny (HR)/ iloraz szans (OR) (95%CI) Wartość p²
Mediana PFS (miesiące), łączna populacja badania	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Wskaźnik PFS po 18 miesiącach	27%	15%	
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach	18%	8%	
Mediana OS (miesiące)¹, łączna populacja badania	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12) 0,2580
Przeżycia po 18 miesiącach	71%	67%	
Przeżycia po 24 miesiącach	61%	51%	
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083

¹Wyniki OS oparte na głównej analizie OS z kwietnia 2016 r. przy wskaźniku zdarzeń, 109 (68,1%) i 117 (73,6%) w grupie, odpowiednio, produktu GIOTRIF i gefitynibu

²Wartość p dla PFS/OS oparta na stratyfikowanym teście log-rank; wartość p dla wskaźnika odpowiedzi obiektywnej oparta na stratyfikowanej logistycznej regresji .

³CR=odpowiedź całkowita; PR=odpowiedź częściowa

Hazard względny PFS dla pacjentów z mutacją DEL 19 lub L858R wynosił, odpowiednio, 0,76 (95% CI [0,55; 1,06]; p=0,1071) oraz 0,71 (95% CI [0,47; 1,06]; p=0,0856) dla afatynibu wobec gefitynibu.

Analiza skuteczności produktu GIOTRIF u wcześniej nieleczonych EGFR TKI pacjentów z guzami z niezbyt częstymi mutacjami EGFR (LUX–Lung 2, 3 i 6)

W trzech badaniach klinicznych dotyczących produktu GIOTRIF z prospektywnym genotypowaniem guza (badania III fazy LUX–Lung 3 i 6 oraz jednoramienne badanie II fazy LUX–Lung 2) przeprowadzono analizę danych pochodzących od łącznie 75 pacjentów uprzednio nieleczonych TKI z zaawansowanym gruczolakorakiem płuc (w stadium IIIb–IV) z niezbyt częstymi mutacjami EGFR zdefiniowanymi jako wszystkie mutacje inne niż mutacja Del 19 i L858R. Pacjentów leczono produktem GIOTRIF 40 mg (wszystkie trzy badania) lub 50 mg (LUX–Lung 2) podawanym doustnie raz na dobę.

U pacjentów z guzami noszącymi mutacje polegające na substytucji G719X (N=18), L861Q (N=16) lub substytucji S768I (N=8) potwierdzony ORR wynosił odpowiednio 72,2%, 56,3%, 75,0%, a mediana trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 13,2 miesiąca, 12,9 miesiąca i 26,3 miesiąca.

U pacjentów z guzami z insercjami w eksonie 20 (N=23) potwierdzony ORR wynosił 8,7%, a mediana trwania odpowiedzi wynosiła 7,1 miesiąca. U pacjentów z guzami z mutacją T790M de novo (N=14) potwierdzony ORR wynosił 14,3%, a mediana trwania odpowiedzi wynosiła 8,3 miesiąca.

Produkt GIOTRIF u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GIOTRIF jako leczenia drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP oceniano w globalnym badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją, LUX-Lung 8. Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 4 cykle terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny zostali następnie

zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia produktem GIOTRIF w dawce 40 mg na dobę lub erlotynibem w dawce 150 mg na dobę, aż do wystąpienia progresji. Randomizacja była stratyfikowana wobec pochodzenia etnicznego (wschodnioazjatyckie lub inne). Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, a OS była głównym drugorzędowym punktem końcowym. Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ORR, odsetek kontroli choroby (DCR), zmianę rozmiarów guza i zależną od zdrowia jakość życia (HRQoL). Większość spośród 795 zrandomizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (84%), pacjenci rasy białej (73%), palący obecnie lub w przeszłości (95%), z wyjściową oceną sprawności działania wg skali ECOG 1 (67%) lub 0 (33%).

Leczenie drugiego rzutu produktem GIOTRIF w istotny sposób poprawiło PFS i OS u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w porównaniu do erlotynibu. Wyniki skuteczności w momencie głównej analizy OS obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów podsumowano na Rycinie 2 i w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki skuteczności produktu GIOTRIF w porównaniu z erlotynibem w badaniu LUX-Lung 8, w oparciu o główną analizę OS obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów

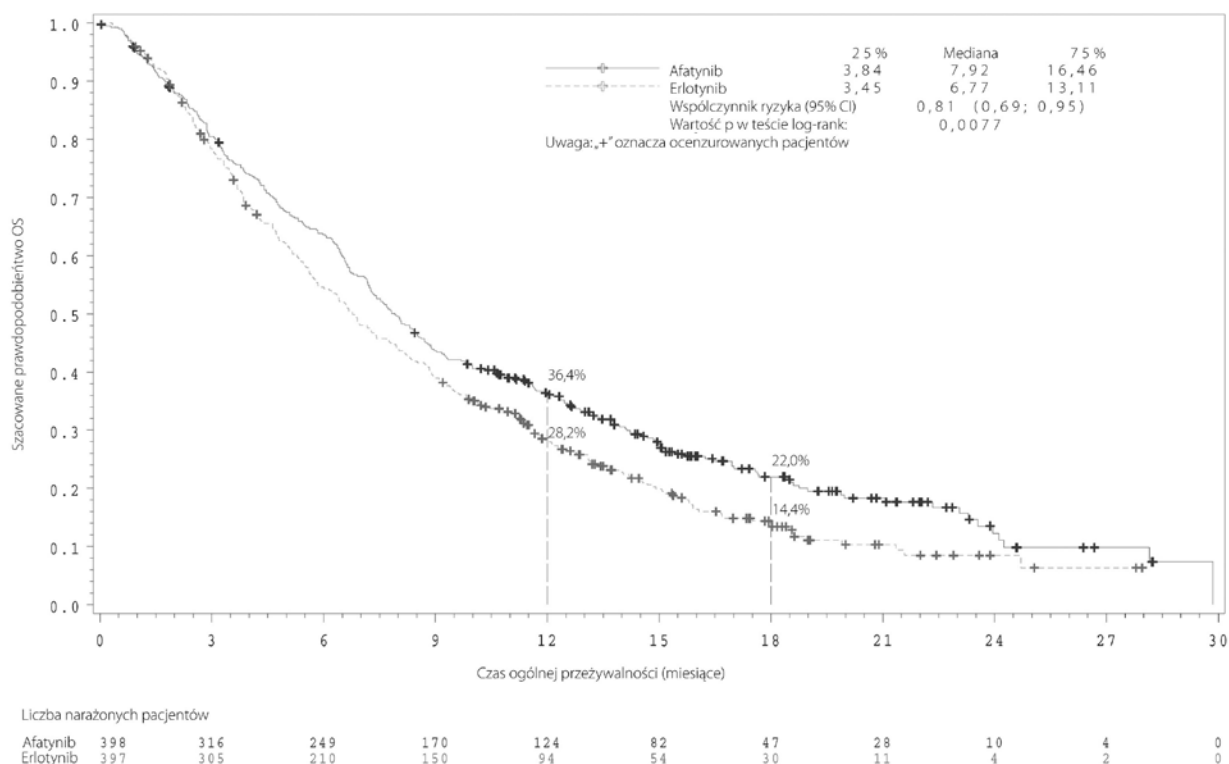
	GIOTRIF (N=398)	Erlotynib (n=397)	Hazard względny/ Iloraz szans (95%CI)	Wartość p²
PFS Miesiące (mediana)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
OS Miesiące (median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Odsetek przeżyć po 12 miesiącach	36,4%	28,2%		
Odsetek przeżyć po 18 miesiącach	22,0%	14,4%		
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Czas trwania odpowiedzi Miesiące (mediana)	7,29	3,71		

¹CR=pełna odpowiedź; PR=częściowa odpowiedź

²wartość p dla PFS/OS oparta na stratyfikowanym teście logarytmicznym rang; wartość p dla ORR oparta na regresji logistycznej

Hazard względny dla ogólnej przeżywalności (OS) u pacjentów w wieku < 65 lat wynosił 0,68 (95% CI 0,55; 0,85), a u pacjentów w wieku 65 lat i starszych 0,95 (95% CI 0,76; 1,19).

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z podziałem na grupy leczenia w badaniu LUX-Lung 8.



Korzyści w zakresie PFS towarzyszyła poprawa objawów związanych z chorobą i wydłużenie czasu do pogorszenia stanu (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Efekty leczenia w odniesieniu do objawów dla produktu GIOTRIF w porównaniu z erlotynibem w badaniu LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Kaszel	Duszność	Ból
% pacjentów z poprawą^{a, c}	43% wobec 35%; p=0,0294	51% wobec 44%; p=0,0605	40% wobec 39%; p=0,7752
Wydłużenie czasu do pogorszenia (miesiące)^{b, c}	4,5 wobec 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 wobec 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 wobec 2,4 HR 0,99; p=0,8690

^a wartość p dla porównania produktu GIOTRIF wobec erlotynibu, wartości p oparte na regresji logistycznej

^b wartość p dla czasu do pogorszenia oparta na stratyfikowanym teście logarytmicznych rang

^c wartości p nie zostały skorygowane względem porównań wielokrotnych

Nie określono skuteczności stosowania w leczeniu guzów bez mutacji EGFR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GIOTRIF we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego GIOTRIF, C_{max} afatynibu obserwowano po upływie około 2 do 5 godzin. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wzrosły nieco bardziej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 20 mg do 50 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa na afatynib przyjmowany z posiłkiem bogatym w tłuszcz maleje o 50% (C_{max}) i 39% ($AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych w różnych typach nowotworów, zaobserwowano średnie zmniejszenie $AUC_{r,ss}$ o 26% , gdy posiłek był spożywany w ciągu 3 godzin przed lub 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF. Z tego względu posiłki należy spożywać min. 3 godziny przed i 1 godzinę po zażyciu produktu leczniczego GIOTRIF (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wskaźnik wiązania afatynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi około 95%. Afatynib wiąże się z białkami zarówno niekowalencyjnie (w sposób tradycyjny), jak i kowalencyjnie.

Metabolizm

Reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy nie odgrywają istotnej roli dla afatynibu *in vivo*. Większość krążących metabolitów afatynibu stanowiły addukty kowalennie połączone z białkami.

Eliminacja

U ludzi afatynib jest wydalany głównie z kałem. Po doustnym podaniu roztworu zawierającego 15 mg afatynibu, 85,4% dawki wykryto w kale, a 4,3% w moczu. Związek macierzysty stanowił 88% wykrytej dawki. Afatynib jest eliminowany z okresem półtrwania wynoszącym około 37 godzin. Tym samym stężenie w stanie stacjonarnym w trakcie wielokrotnego podania afatynibu w osoczu osiągnięto w ciągu 8 dni, co spowodowało 2,77-krotną kumulację w zakresie $AUC_{0-\infty}$ oraz 2,11-krotną kumulację w zakresie C_{max} . U pacjentów leczonych afatynibem dłużej niż 6 miesięcy okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji oszacowano na poziomie 344 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 5% pojedynczej dawki afatynibu jest wydalane przez nerki. Porównano ekspozycję na afatynib u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u zdrowych ochotników po jednorazowej dawce 40 mg produktu GIOTRIF. Ekspozycja u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (n=8; eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² wg wzoru MDRD) wyniosła 101% (C_{max}) i 122% (AUC_{0-tz}) wartości obserwowanych u zdrowych osób. Ekspozycja u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=8; eGFR 15–29 ml/min/1,73 m² wg wzoru MDRD) wyniosła 122% (C_{max}) i 150% (AUC_{0-tz}) wartości obserwowanych u zdrowych osób. Biorąc pod uwagę dane z tego badania oraz wyniki farmakokinetycznej analizy populacyjnej danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących różne typy nowotworów uznano, że nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ani ciężkimi (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek, jednakże należy objąć obserwacją pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (patrz akapit „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej oraz punkt 4.2). Nie badano stosowania produktu GIOTRIF u pacjentów z wartością eGFR < 15 ml/min/1,73 m² ani u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Afatynib jest wydalany głównie z żółcią/kąłem. Pacjenci z łagodnymi (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby wykazywali ekspozycję zbliżoną do obserwowanej u zdrowych ochotników po otrzymaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego GIOTRIF wynoszącej 50 mg. Jest to zgodne z farmakokinetycznymi danymi populacyjnymi uzyskanymi w badaniach klinicznych w różnych typach nowotworów (patrz „Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów” poniżej). Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Działanie farmakokinetyczne afatynibu nie zostało przebadane u pacjentów z ciężkimi (C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna w specjalnych grupach pacjentów

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną z udziałem 927 pacjentów z nowotworami (764 z NDRP) leczonych produktem leczniczym GIOTRIF w monoterapii. Nie było konieczności dostosowania dawki początkowej dla żadnej z poniższych zmiennych.

Wiek

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (zakres: 28–87 lat) na farmakokinetykę afatynibu.

Masa ciała

Ekspozycja na lek zawarty w osoczu ($AUC_{\tau,ss}$) zwiększyła się o 26% u pacjenta o masie ciała 42 kg (2,5 percentyl) i zmalała o 22% u pacjenta o masie ciała 95 kg (97,5 percentyl), w porównaniu do pacjenta o masie ciała 62 kg (mediana masy ciała pacjentów w całej populacji).

Płeć

Stężenie w osoczu u kobiet było o 15% większe ($AUC_{\tau,ss}$ skorygowane o masę ciała) niż u mężczyzn.

Rasa

Rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę afatynibu, na co wskazują wyniki analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, z uwzględnieniem pacjentów rasy azjatyckiej, białej i czarnej. Dane dotyczące rasy czarnej były ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na afatynib zwiększyła się umiarkowanie wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CrCL obliczonego na podstawie wzoru Cockcrofta Gaulta), tj. dla pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub 30 ml/min ekspozycja ($AUC_{\tau,ss}$) na afatynib wzrosła odpowiednio o 13% i 42%, a zmniejszyła się o 6% i 20% u pacjentów z CrCL 90 ml/min lub 120 ml/min, w porównaniu do pacjentów z CrCL 79 ml/min (mediana CrCL w ogólnej populacji pacjentów poddanych analizie).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, rozpoznawanymi na podstawie nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, nie wykazano żadnej korelacji zaburzeń czynności wątroby z istotną zmianą ekspozycji na afatynib. Dostępne dane dotyczące umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby były ograniczone.

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne

Inne cechy charakterystyczne pacjentów/czynniki wewnętrzne, które miały znaczący wpływ na ekspozycję na afatynib to: wskaźnik sprawności w skali ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, aktywność fosfatazy zasadowej oraz białko całkowite. Wpływ poszczególnych z tych zmiennych został uznany za nieistotny klinicznie. Palenie, picie alkoholu (ograniczone dane) lub obecność przerzutów w wątrobie nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę afatynibu.

Pozostałe informacje o interakcjach z innymi lekami

Interakcje z układami transportującymi wchłaniane leki

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem nośników OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz OCT3 są mało prawdopodobne.

Interakcje z cytochromem P450 (CYP)

Dowiedziano, że u ludzi reakcje metaboliczne katalizowane przez enzymy mają niewielki wpływ na metabolizm afatynibu. Około 2% dawki afatynibu było metabolizowane przez FMO3, a poziom N-demetylacji zależnej od CYP3A4 był zbyt niski, aby oznaczyć go ilościowo. Afatynib nie jest ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP, dlatego jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy wchodzi w interakcje z innymi lekami, które modulują lub są metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ hamowania aktywności UDP-glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1) na afatynib

Dane *in vitro* wykazały, że interakcje leków z afatynibem związane z hamowaniem aktywności UGT1A1 są mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podanie pojedynczych dawek myszom i szczurom wykazało niski potencjał toksyczności ostrej afatynibu. W badaniach po doustnym podaniu wielokrotnym przez 26 tygodni u szczurów i przez 52 tygodnie u świnek morskich, główne działania niepożądane zaobserwowano na skórze (zmiany skórne, zanik nabłonka i zapalenie mieszków włosowych u szczurów), w przewodzie pokarmowym (biegunka, nadżerki w żołądku, atrofia nabłonkowa u szczurów i świnek morskich) i nerkach (martwica brodawek u szczurów). W zależności od wyników, wymienione zmiany wystąpiły po ekspozycji poniżej, w zakresie lub powyżej poziomów istotnych klinicznie. Dodatkowo, u obu gatunków zaobserwowano atrofię nabłonka w różnych narządach.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania, wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR są potencjalnie szkodliwe dla płodu. Badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzone dla afatynibu wykazały brak działania teratogenne. Poziom odpowiadającej temu ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) był nieco wyższy (2,2-krotnie u szczurów) lub niższy (0,3-krotnie u królików), w porównaniu z poziomami u pacjentów.

Znakowany izotopowo afatynib podawany doustnie szczurom w 11. dniu laktacji był wydzielany z mlekiem samic.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach płci męskiej i żeńskiej po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na płodność. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci męskiej i żeńskiej mieściła się w przedziale lub wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (odpowiednio 1,3-krotnie i 0,51-krotnie).

Badania na szczurach po podaniu nawet maksymalnych tolerowanych dawek nie wykazały znaczącego wpływu na rozwój prenatalny i poporodowy. Najwyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₂₄) u szczurów płci żeńskiej wykazywała wartości niższe od obserwowanych u pacjentów (0,23 razy).

Fototoksyczność

W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście 3T3 stwierdzono, że afatynib może mieć działanie fototoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego GIOTRIF.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
- Krospowidon (typu A)
- Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 i 50 mg tabletki powlekane

- Hydroksypropylometyloceluloza (E464)
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Talk (E553b)
- Polisorbat 80 (E433)
- Indygokarmin, glinu wodorotlenek (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z folii PVC/PVDC podzielny na dawki pojedyncze. Każdy blister jest zapakowany razem ze środkiem osuszającym w saszetkę z laminowanej folii aluminiowej i zawiera 7 x 1 tabletek powlekanych. Wielkości opakowań: 7 x 1, 14 x 1 lub 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg tabletki powlekane

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 września 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28 czerwca 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.