

GIOTRIF

M R F

Boehringer Ingelheim

Filmdragerad tablett 50 mg

(Tillhandahålls ej) (Mörkblå, ovala, bikonvexa, filmdragerade, präglade med koden "T50" på ena sidan och Boehringer Ingelheim företagssymbol på andra sidan. 7,1 x 15,1 mm.)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Afatinib

ATC-kod:

L01EB03

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

GIOTRIF filmdragerad tablett 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2019.

Indikationer

GIOTRIF som monoterapi är indicerat för behandling av

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

EGFR mutationsstatus ska fastställas före initiering av GIOTRIF behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 40 mg en gång per dag.

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

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

Dosökning

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

Dosjustering vid biverkningar

Symtomatiska biverkningar (t.ex. svåra/ihållande diarréer eller hudrelaterade biverkningar) kan framgångsrikt hanteras genom behandlingssuppehåll och dossänkning eller utsättande av behandlingen enligt anvisningar i tabell 1 (se avsnitt Varningar och försiktighet samt Biverkningar).

Tabell 1: Information om dosjustering vid biverkningar

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

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

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

Om patienten utvecklar akuta eller förvärrade luftvägssymtom ska interstitiell lungsjukdom (ILD) övervägas. Behandlingen ska då avbrytas under den diagnostiska utredningen. Om ILD diagnosticeras, ska GIOTRIF sättas ut och lämplig behandling vid behov påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Missad dos

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

Användning av P-glykoproteinhämmare

Om hämmare av P-glykoprotein (P-gp) behöver tas, så ska de ges skilt från GIOTRIF, dvs dosen av P-gp hämmaren ska tas så långt ifrån i tid som möjligt från GIOTRIF-dosen. Detta betyder helst 6 timmar (för

P-gp hämmare som doseras två gånger dagligen) eller 12 timmar (för P-gp hämmare som doseras en gång dagligen) från GIOTRIF-dosen (se avsnitt Interaktioner).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponering för afatinib visade sig vara högre hos patienter med måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Justeringar av startdosen är inte nödvändiga hos patienter med mild (eGFR (estimerad glomerulär filtrationshastighet) 60-89 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller gravt (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Övervaka patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) och justera GIOTRIF-dosen, om den inte tolereras. GIOTRIF-behandling av patienter med eGFR <15 ml/min/1,73 m² eller patienter som får dialys rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Exponeringen av afatinib ändras inte signifikant hos patienter med mild (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Justering av startdosen är inte nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Läkemedlet har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C). Behandling av denna patientgrupp rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GIOTRIF för en pediatrik population med indikationen NSCLC. Användning av detta läkemedel hos barn och ungdomar rekommenderas därför inte.

Administreringsätt

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

Varningar och försiktighet

Utvärdering av EGFR-mutationsstatus

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

Diarré

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

Proaktiv hantering av diarré, inklusive adekvat hydrering i kombination med läkemedel mot diarré är viktigt, särskilt under de 6 första behandlingsveckorna, och ska påbörjas vid första tecken på diarré. Läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) ska användas och om nödvändigt ska dosen höjas till den högsta rekommenderade godkända dosen. Läkemedel mot diarré ska finnas lättillgängligt för patienterna så att behandling kan påbörjas vid första tecken på diarré för att sedan fortsätta tills de lösa tarmtömningarna

upphört i 12 timmar. Patienter med svår diarré kan tillfälligt behöva avbryta behandlingen med GIOTRIF och dosen kan behöva sänkas eller behandlingen kan behöva sättas ut (se avsnitt Dosering). Patienter som blir dehydrerade kan behöva intravenös administrering av elektrolyter och vätska.

Hudrelaterade biverkningar

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

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

Kvinnligt kön, låg kroppsvikt och underliggande nedsatt njurfunktion

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

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

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

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

Gravt nedsatt leverfunktion

Fall av leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med detta läkemedel hos färre än 1 % av patienterna. Hos dessa patienter har komplicerande faktorer omfattat leversjukdom i anamnesen och/eller andra sjukdomar associerade med progression av underliggande malignitet. Periodisk uppföljning av leverfunktionen rekommenderas hos patienter med leversjukdom i anamnesen. I de pivotala studierna observerades, efter behandling med 40 mg/dag, förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) av grad 3 hos 2,4 % av patienterna i LUX-Lung 3 studien och 1,6 % av patienterna i LUX-Lung 8 studien, som hade normala leverfunktionsvärden vid studiestart. Hos LUX-Lung 3-patienter var ALAT/ASAT-förhöjningar av grad 3 cirka 3,5 gånger högre hos patienter som hade onormala leverfunktionsvärden vid studiestart. Det fanns inga ALAT/ASAT-förhöjningar av grad 3 hos patienter med onormala leverfunktionsvärden vid studiestart i LUX-Lung 8 studien (se avsnitt Biverkningar).

Behandlingsuppehåll kan bli nödvändigt för patienter som uppvisar en försämrad leverfunktion (se avsnitt Dosering). För patienter som utvecklar gravt nedsatt leverfunktion när de tar GIOTRIF ska behandlingen sättas ut.

Gastrointestinala perforationer

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

Keratit

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

Vänster kammarfunktion

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

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

P-glykoprotein (P-gp) interaktioner

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

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos och ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Interaktioner

Interaktioner med transportproteiner

P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP)hämmares effekter på afatinib

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

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

Effekter av P-gp inducerare på afatinib

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

Effekter av afatinib på P-gp substrat

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

Interaktioner med BCRP

Studier in vitro har indikerat att afatinib är ett substrat till och inhibitor av BCRP transportören. Afatinib kan öka biotillgängligheten av oralt administrerade BCRP substrat (inkluderande men inte begränsat till rosuvastatin och sulfasalazin).

Inverkan av föda på afatinib

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

Graviditet

Kategori D.

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Djurstudier med afatinib visar inga direkta eller indirekt skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Djurstudier med afatinib har inte visat några tecken på teratogenicitet vid doser upp till och inkluderande maternellt letala nivåer. Oönskade förändringar begränsades till toxiska dosnivåer. Systemisk exponering som uppnåddes i djur var dock antingen likvärdig eller under de nivåer som observerades i patienter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

Amning

Grupp IVa.

Tillgängliga farmakokinetiska data från djur har visat att afatinib utsöndras i mjölk (se avsnitt prekliniska uppgifter). Baserat på detta är det troligt att afatinib även utsöndras i human bröstmjölk. En risk för det

ammade barnet kan inte uteslutas. Mödrar ska rådas att undvika amning under behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med afatinib har inte utförts på människa. Tillgängliga prekliniska toxikologiska data har visat effekt på reproduktionsorganen vid högre doser (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför kan negativa effekter avseende fertilitet hos människa inte uteslutas vid behandling med detta läkemedel.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna var generellt associerade med den EGFR-hämmande verkningsmekanismen hos afatinib. En sammanfattning av alla biverkningar visas i tabell 2. De mest frekventa biverkningarna var diarré och hudrelaterade biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet) såväl som stomatit och paronyki (se även tabell 3, 4 och 5). Sammantaget ledde dosreducering (se avsnitt Dosering) till en lägre frekvens av vanliga biverkningar.

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

ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 0,7 % av afatinibbehandlade patienter. Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys även om det i dessa fall fanns möjliga alternativa etiologier (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar per frekvenskategori

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Paronyki ¹	Cystit		
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering Hypokalemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon		Konjunktivit Torra ögon	Keratit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Rinorré	Interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	Diarré Stomatit ² Illamående Kräkningar	Dyspepsi Keilit	Pankreatit Gastrointestinal perforation	
Lever och gallvägar		Ökning av alaninaminotransfer as Ökning av aspartataminotransf eras		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ³ Akneiform dermatit ⁴ Klåda ⁵ Torr hud ⁶	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)Nag elsjukdomar ⁸		Stevens- Johnsons syndrom ⁷ Toxisk epidermal nekrolys ⁷
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelpasmer		
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion/ njursvikt		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe t		Pyrexia		
Undersökningar		Viktminskning		

¹ Inkluderar paronyki, nagelinfektion, inflammation i nagelbädden

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

³ Inkluderar grupp av termer för hudutslag

⁴ Inkluderar akne, pustulär akne, Akneiform dermatit

⁵ Inkluderar klåda, generell klåda

⁶ Inkluderar torr hud, narig hud

⁷ Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktion

⁸ Inkluderar nagelsjukdomar, onykolys, nageltoxicitet, nagellosning (onychoclasia), nageltrång, gropiga naglar, onykomas, missfärgade naglar, nageldystrofi, räfflade naglar och onykogryfos

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Tabell 3: Mycket vanliga biverkningar (%) i LUX-Lung 3-studien, MedDRA terminologi

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

¹ Inkluderar paronyki, nagelinfektion, inflammation i nagelbädden

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

³ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁴ Inkluderar akne, pustulär akne, akneiform dermatit

⁵ Inkluderar torr hud, narig hud

⁶ Inkluderar klåda, generell klåda

Tabell 4: Mycket vanliga biverkningar (%) i LUX-Lung 7-studien, MedDRA terminologi

	GIOTRIF (40 mg/dag) N=160			gefitinib N=159		
Gradering enligt NCI-CTC	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
<i>Infektioner och infestationer</i>						
	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0

Paronyki ¹						
Cystit ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Minskad aptit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokalemi ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Rinorré ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatit ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Illamående	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Kräkningar	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsi	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lever och gallvägar</i>						
Ökat alaninaminotransferas	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Torr hud	32,5	0	0	39,6	0	0
Klåda ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Akneiform dermatit ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Pyrexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Undersökningar</i>						
Viktminskning	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Inkluderar paronyki, nagelinfektion, nagelbäddsinfektion

² Inkluderar cystit, urinvägsinfektion

³ Inkluderar hypokalemi, minskad kaliumnivå i blodet

⁴ Inkluderar rinorré, nasal inflammation

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

⁶ Inkluderar grupp av föredragna termer för hudutslag

⁷ Inkluderar klåda, generell klåda

⁸ Inkluderar akneiform dermatit, akne

Avvikelser i leverfunktionstest

Avvikelser i leverfunktionstest (inklusive ökat ALAT och ASAT) har observerats hos patienter som fått 40 mg GIOTRIF. Dessa ökningarna var övervägande övergående och ledde inte till avbrytande av behandling. ALAT stegringar av grad 2 (2,5 till 5,0 gånger normalvärdets övre gräns) förekom hos < 8 % av patienterna som behandlats med detta läkemedel. ALAT ökningarna av grad 3 (> 5,0 till 20,0 gånger normalvärdets övre gräns) förekom hos < 4 % av patienterna som behandlades med GIOTRIF (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Tabell 5: Mycket vanliga biverkningar (%) i LUX-Lung 8-studien*, MedDRA terminologi

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

* Rapporterad frekvens av oönskade händelser hos patienter oberoende av kausalitet.

¹ Innefattar paronyki, nagelinfektion och nagelbäddsinfektion

² Innefattar stomatit, aftös stomatit, slemhinneinflammation, munsår, erosioner i munslemhinnan

³ Innefattar grupp av föredragna termer för utslag

⁴ Innefattar akne, acne pustularis, akneiform dermatit

Avvikelse i leverfunktionstest

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

LUX-Lung 3

Första linjens behandling av patienter med EGFR mutationspositiva, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC (stadium IIIB och IV) utvärderades i en global, randomiserad, multicenter studie. Patienterna testades för förekomst av 29 olika EGFR mutationer med hjälp av en PCR-metod (polymerase chain reaction) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd).

Patienterna randomiserades (2:1) till behandling med 40 mg GIOTRIF oralt en gång dagligen eller upp till 6 cykler av pemetrexed/cisplatin. Av de randomiserade patienterna var 65 % kvinnor, medianåldern var 61

år, värdet på ECOG performance status, vid inklusion, var 0 (39 %) eller 1 (61 %), 26 % var kaukasier och 72 % asiater. 89 % av patienterna hade vanliga EGFR-mutationer (Del 19 eller L858R).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) bedömd i en oberoende granskning. Det sekundära effektmåttet innefattade total överlevnad (overall survival, OS) och objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR).

Då analysen genomfördes den 14 nov. 2013 hade 176 patienter (76,5 %) i afatinibarmen respektive 70 patienter (60,9 %) i kemoterapiarmen upplevt någon händelse som bidrog till PFS-analysen, d.v.s. sjukdomsprogression bedömd av en central, oberoende granskning alternativt dödsfall. Effektsresultaten framgår av figur 1, tabell 6 och 7.

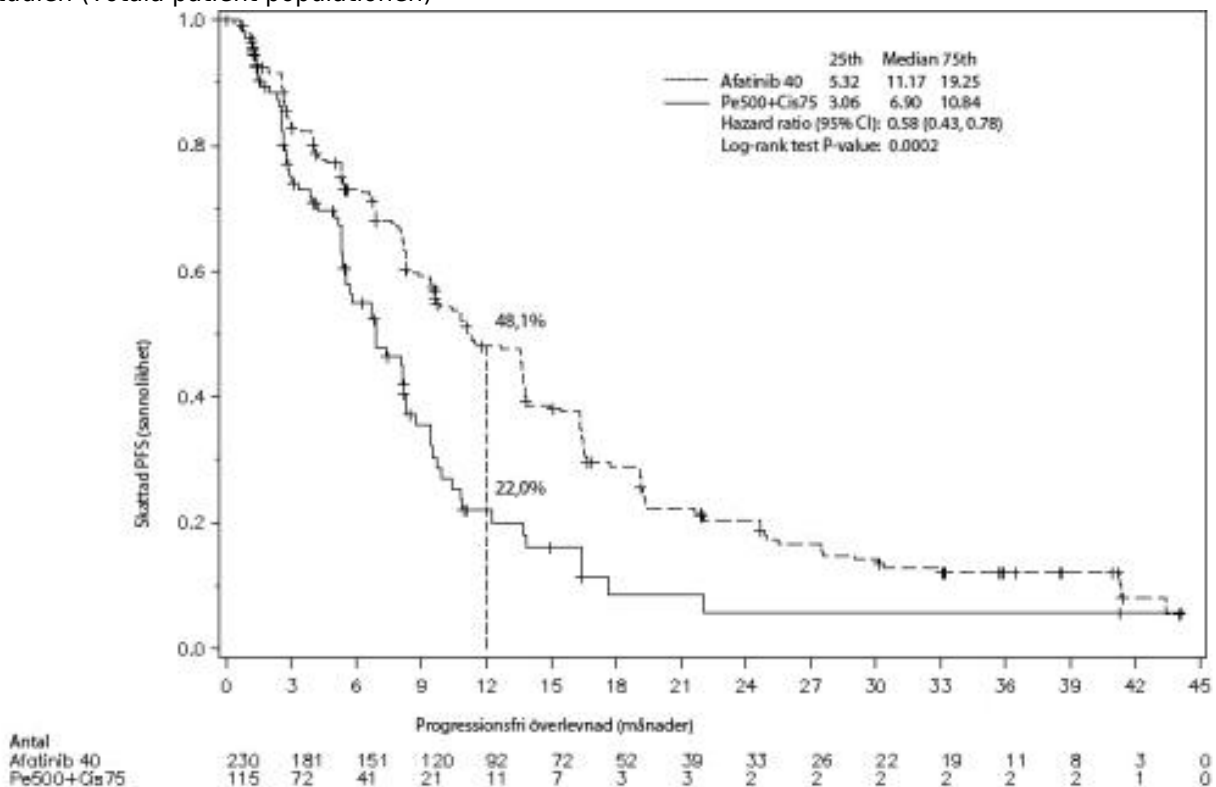
LUX-Lung 6

Effektivitet och säkerhet vid GIOTRIF-behandling av asiatiska patienter med EGFR-mutationspositivt, lokalt avancerat eller metastatiskt adenokarcinom, stadium IIIB/IV, i lunga bedömdes i en randomiserad, öppen multicenterstudie. I likhet med studien LUX-Lung 3 screenades patienter med tidigare obehandlad NSCLC med avseende på EGFR-mutationer med hjälp av TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Av de randomiserade patienterna var 65 % kvinnor, medianåldern var 58 år och alla patienter var av asiatisk etnicitet. Patienter med vanliga EGFR-mutationer utgjorde 89 % av studiepopulationen.

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

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

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



Tabell 6: Effektergebnis av GIOTRIF jämfört med pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 3) gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6) (Oberoende granskning)

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

¹ p-värde för PFS/OS baserat på stratifierat log rank-test; p-värde för Objective Response Rate baserat på logistisk regression

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

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

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	pemetrexed/ cisplatin (N=57)	GIOTRIF (N=124)	gemcitabine/ cisplatin (N=62)
Progressionsfri överlevnad Månader (median)	13,8	5,6	13,1	5,6
Risikkvot (HR) (95 % KI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-värde ¹	<0,0001		<0,0001	
Total överlevnad (OS)	33,3	21,1	31,4	18,4

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Månader (median)				
Riskkvot (HR)		0,54		0,64
(95 % KI)		(0,36-0,79)		(0,44-0,94)
p-värde ¹		0,0015		0,0229
L858R	GIOTRIF	pemetrexed/cisplatin	GIOTRIF	gemcitabine/cisplatin
	(N=91)	(N=47)	(N=92)	(N=46)
Progressionsfri överlevnad	10,8	8,1	9,6	5,6
Månader (median)				
Riskkvot (HR)		0,75		0,31
(95 % KI)		(0,48-1,19)		(0,19-0,52)
p-värde ¹		0,2191		<0,0001
Total överlevnad (OS)	27,6	40,3	19,6	24,3
Månader (median)				
Riskkvot (HR)		1,30		1,22
(95 % KI)		(0,80-2,11)		(0,81-1,83)
p-värde ¹		0,2919		0,3432

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

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

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

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

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

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

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

LUX-Lung 2

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

LUX-Lung 7

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

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

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

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

	GIOTRIF (N=160)	gefitinib (N=159)	Riskkvot/ Oddskvot (95 % CI) p-värde ²
Median PFS (månader), totala studiepopulationen	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95)
18-månader PFS rate	27 %	15 %	
24-månader PFS rate	18 %	8 %	0,0165
Median OS (månader) ¹ , to tala studiepopulationen	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66; 1,12)
Överlevande vid 18 månader	71 %	67 %	
Överlevande vid 24 månader	61 %	51 %	0,2580

Objektiv responsfrekvens (CR+PR) ³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12; 2,99) 0,0083
---	------	------	-----------------------------------

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

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

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

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

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

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

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

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

GIOTRIF till patienter med NSCLC av skivepiteltyp

Effekt och säkerhet för GIOTRIF som andra linjens behandling av patienter med avancerad NSCLC av skivepiteltyp undersöktes i en randomiserad, öppen, global fas III-studie LUX-Lung 8. Patienter som fick minst 4 cykler platinabaserad behandling i första linjen randomiserades därefter 1:1 till GIOTRIF 40 mg per dag eller erlotinib 150 mg per dag till progrediering inträffade. Randomiseringen stratifierades efter etnicitet (östasiatisk kontra icke-östasiatisk). Primärt effektmått var PFS (progressionsfri överlevnad); OS (total överlevnad) var det viktigaste sekundära effektmåttet. Andra sekundära effektmått var ORR (bekräftad objektiv responsfrekvens), DCR (sjukdomskontrollfrekvens), förändrad tumörstorlek och HRQOL (hälsorelaterad livskvalitet).

Bland 795 randomiserade patienter var majoriteten män (84 %), vita (73 %), rökare eller före detta rökare (95 %) med baslinjefunktionsstatus ECOG 1 (67 %) och ECOG 0 (33 %).

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

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

	GIOTRIF (N = 398)	erlotinib (N = 397)	Risikkvot/ Oddskvot	p-värde ²
--	----------------------	------------------------	------------------------	----------------------

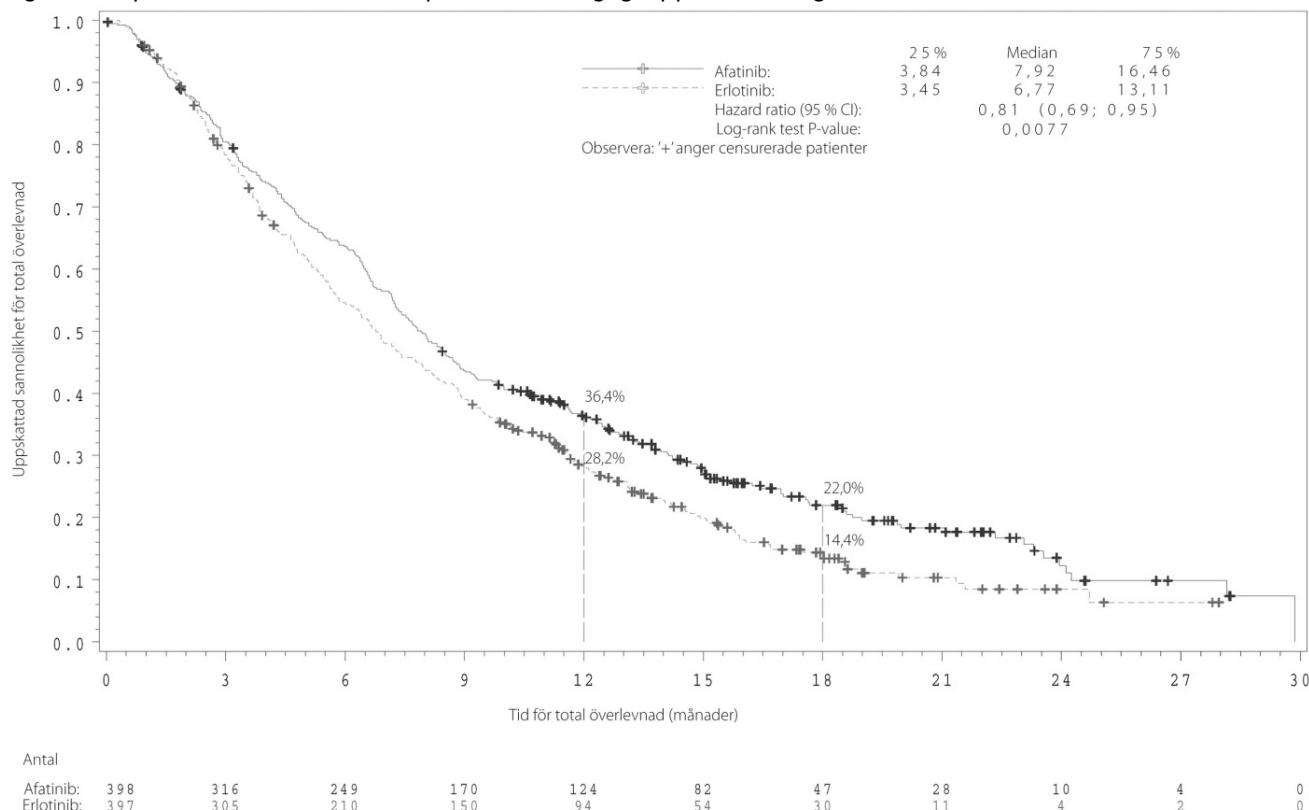
			(95 % CI)	
PFS månader (median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
OS månader (median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Överlevande vid 12 månader	36,4 %	28,2 %		
Överlevande vid 18 månader	22,0 %	14,4 %		
ORR (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Svarets varaktighet månader (median)	7,29	3,71		

¹ CR = fullständig respons (svar); PR= partiell respons (svar)

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

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

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



Den gynnsamma PFS åtföljdes av en förbättring av sjukdomsrelaterade symptom och en förlängd tid till försämring (se tabell 11).

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

Hosta	Dyspné	Smärta
43 % kontra 35 %	51 % kontra 44 %	40 % kontra 39 %

% patienter som förbättrats ^{a, c}	p = 0,0294	p = 0,0605	p = 0,7752
Förlängd tid till försämring (månader) ^{b, c}	4,5 kontra 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 kontra 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 kontra 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

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

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

^c p-värden har inte kompenserats för multiplicitet

Effekt vid EGFR-negativa tumörer har inte fastställts.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för detta läkemedel för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC indikationer (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

In vitro är proteinbindningen i human plasma cirka 95 %. Afatinib binder till protein både icke-kovalent (vanlig proteinbindning) och kovalent.

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

Mindre än 5 % av en enkeldos afatinib utsöndras via njurarna. Exponering för afatinib hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfördes med friska frivilliga efter en enkeldos på 40 mg GIOTRIF.

Försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion (n=8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² enligt Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formeln) uppvisade en exponering på 101 % (C_{max}) och 122 % (AUC_{0-tz}) jämfört med friska kontroller. Försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (n=8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² enligt MDRD-formeln) uppvisade en exponering på 122 % (C_{max}) och 150 % (AUC_{0-tz}) jämfört med friska kontroller. Baserat på denna prövning samt farmakokinetisk populationsanalys av data från kliniska prövningar vid olika tumörtyper, kan man dra slutsatsen att justeringar av startdosen hos patienter med mild (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) eller gravt (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion inte är nödvändiga, men patienter med grav nedsättning bör övervakas (se "Farmakokinetisk populationsanalys i speciella patientgrupper" nedan och avsnitt Dosering). GIOTRIF har inte studerats hos patienter med eGFR <15 ml/min/1,73 m² eller hos patienter som får dialys.

Nedsatt leverfunktion:

Afatinib elimineras främst via biliär/fekal utsöndring. Individer med mild (Child Pugh A) eller måttlig (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion hade liknande exponering jämfört med friska frivilliga efter en enkeldos 50 mg GIOTRIF. Detta överensstämmer med farmakokinetiska data från kliniska studier på olika tumörtyper (se "Farmakokinetisk populationsanalys i speciella patientgrupper" nedan). Ingen justering av startdosen anses vara nödvändig för patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Dosering). Farmakokinetiken för afatinib har inte studerats på individer med svårt (Child Pugh C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetisk populationsanalys i speciella patientgrupper

Farmakokinetisk populationsanalys utfördes på data från 927 cancerpatienter (764 med NSCLC) som fick GIOTRIF som monoterapi. Ingen justering av startdosen ansågs vara nödvändig för följande testade faktorer.

Ålder

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

Kroppsvikt

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

Kön

Kvinnliga patienter hade 15 % högre plasmaexponering (AUC_{T,SS} kroppsvikt-korrigerat) än manliga patienter.

Ras

Ras hade ingen påverkan enligt en populationsfarmakokinetisk analys av afatinib, inkluderande patienter av asiatiska, vita och svarta rasgrupper. Endast begränsad data finns från den svarta rasgruppen.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, vilka identifierats genom att ha avvikande leverfunktionstest, korrelerade inte med någon signifikant ändring av afatinibexponering. Endast begränsade data är tillgängliga för patienter med måttlig och gravt nedsatt leverfunktion.

Andra patientgrupper/faktorer

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

Övrig information om interaktion med andra läkemedel

Interaktioner med transportsystem för läkemedelsupptag

In vitro data tyder på att interaktioner med andra läkemedel och afatinib på grund av hämning av transportörproteinerna OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, och OCT3 kan anses som osannolikt.

Interaktioner med cytokrom P450 (CYP) enzymer

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

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

In vitro data tyder på att interaktion med andra läkemedel på grund av hämning av UGT1A1 kan anses som osannolikt.

Prekliniska uppgifter

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

Reproduktionstoxicitet

Verkningsmekanismen gör att alla EGFR-riktade läkemedel, inklusive GIOTRIF, har potential att orsaka fosterskador. De embryonal-/fosterutvecklingsstudier som gjorts med afatinib avslöjade inga tecken på teratogenicitet. De respektive totala systemexponeringarna (AUC) var antingen något över (2,2 gånger i råttor) eller under (0,3 i kaniner) jämfört med nivåerna hos patienter.

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

Ingen påverkan på fertiliteten kunde påvisas vid en fertilitetsstudie hos han- och honråttor vid doser upp till den maximalt tolerabla dosen. Den totala systemexponeringen (AUC_{0-24}) i han- och honråttor var på

samma nivå eller lägre än den som observerats i patienter (1,3 gånger respektive 0,51 gånger). En studie i råttor där doser gavs upp till den maximalt tolerabla dosen, visade ingen signifikant påverkan på pre- och postnatal utveckling. Den högsta totala systemexponeringen (AUC_{0-24}) i honråttor var lägre än den som observerats i patienter (0,23 gånger).

Fototoxicitet

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

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte gjorts med GIOTRIF.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 118 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 30 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 176 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 40 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 235 mg laktos (som monohydrat).

GIOTRIF 50 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 294 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Kros повідon (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettfilm

GIOTRIF 20 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Polysorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 och 50 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)
Polysorbat 80 (E433)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Afatinib

Miljörisk: Användning av afatinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Afatinib bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Afatinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental risk classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.000167 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1.2188 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 3.2 $\mu\text{g/L}$

The PNEC has been derived from the lowest NOEC (Zebra fish, 35d) of 32 $\mu\text{g/L}$. An assessment factor of 10 is used based on the availability of a NOEC for algal growth inhibition in combination with chronic toxicity studies for the other two trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (I).

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)(OECD 201) (II)

72-hour EC50 (biomass) = 8.6 mg/L

72-hours NOEC (biomass) = 1.2 mg/L

72-hour EC50 (growth rate) = 33 mg/L

72-hours NOEC (growth rate) = 1.2 mg/L

Water-flea (Daphnia magna) (OECD 211) (III)

21-day NOEC: 2.7 mg/L

21-day LOEC: 8.9 mg/L

Zebra fish (Brachydanio rerio) (OECD 210) (IV)
35-day NOEC: 0.032 mg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.000167 (µg/L) / 3.2 (µg/L) = 0.000052175, i.e. PEC/PNEC < 0.1 which justifies the phrase; "Use of Afatinib has been considered to result in insignificant environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradability: Not ready biodegradable
0% in 28 days (OECD 301B). (V)

Simulation studies:

The following dissipation rates (DT50) for Afatinib in a river (r) and pond (p) system, respectively, were determined in a OECD 308 study (VI):

- Freshwater: 0.8 days (r) and 1.1 days (p).

Sediment: Since the dissipation half lives in the sediment phase were not reached within the experimental time frame, no kinetic evaluation was performed.

- Total system: 6.8 days (r) and 2.3 days (p).

At the end of the study (day 99), 0.3% (r) and 0.4% (p) of applied radioactivity was remaining as parent compound in the total river and pond system, respectively. The amount of non-extracted radioactivity continuously increased with time. Non-extracted residues accounted for 7.0% and 6.3% of applied radioactivity on time 0 and increased to levels of 48.1% and 62.5% of applied at day 99 in the river and pond sediments, respectively.

After removing the water phase from the test system, the sediment was submitted to up to four extraction steps using acetonitrile/water (4:1; v/v) or acetonitrile/water (4:1; v/v) at pH 3 at room temperature (Ambient extracts). These extractions at room temperature were performed in a shaker at about 200-250 strokes per minute each for about 30 minutes. The amount of solvent used was in general about 1 mL/g sediment (wet weight basis). For interval 1 day, one extraction step was performed using methanol/water (4:1, v/v) at pH 3. Except for time 0, two hot reflux extraction steps using acetonitrile/water (4:1; v/v) at pH 3 for 4 hours were additionally performed on the extracted sediment samples. The latter method is considered as a harsh extraction. It was performed rather to enhance extraction efficiency for analytical purposes, than to determine the bioavailable residue fraction. The radioactivity in the individual extracts was quantified by LSC. If necessary, the extracts and combined extracts were then concentrated under a stream of nitrogen at about 35 °C. The concentrated extracts were re-dissolved in acetonitrile/water and submitted to chromatographic analysis (HPLC).

The largest unknown component in the sediment extracts was identified to correspond to the reference item R1

(1-4-(3-Chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-((S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-quinazolin-6-yl)-5-hydroxy-pyrrolidon-2-or CD 334 XX). It accounted for up to 10% and 11% of applied in the river and pond system on day 28. The other transformation products did individually not exceed mean values of 5.0% of the applied radioactivity in either system. The mineralization of the test item and the formation of other organic volatiles were insignificant, accounting for not more than 0.2% and 0.1% of the applied radioactivity for both systems during the 99 days of incubation.

In conclusion, Afatinib rapidly dissipates from the water phase by adsorption to the sediment. Once in the sediment, its degradation proceeds at a slower rate, mainly via hydrolysis to the reference item R1 or the formation of non-extracted residues.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

At pH 4: 6% degradation after 8 weeks at 25 °C

At pH 7: 37% degradation after 8 weeks at 25 °C (VII)

Justification of the chosen degradation phrase:

Afatinib does not pass the ready degradation test but is degraded in sediment where the total system DT50 \leq 32d and less than 15% remains as the parent compound at the end of the study. Abiotic degradation through hydrolysis is slow. Considering all data, the phrase "Afatinib is degraded in the environment" is assessed as most relevant.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF_{fish}):

- High dose level: 9.7
- Low dose level: 9.2 (OECD 305). (VIII)

Partitioning coefficient:

- $\text{Log } D_{ow} = 3.68$ at pH 7.

Justification of the chosen bioaccumulation phrase:

Since $BCF < 500$, Afatinib has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Afatinib is excreted to 64% as parent compound. The pharmacological activity of the metabolites is not known. (IX)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Study report (U10-0065-01) , 2010
- III. Study report (U10-0064-01) , 2010
- IV. Study report (U10-0064-01), 2010
- V. Study report (U09-0246-01), 2009
- VI. Study report (U10-1923-01), 2010
- VII. Study report (U03-1776-02), 2009
- VIII. Study report (U10-0058-01), 2010
- IX. Study report (U10-2883-01), 2010

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg Gulvita, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade, präglade med koden "T20" på ena sidan och Boehringer Ingelheim företagssymbol på andra sidan. 8,1 x 8,1 mm.

28 x 1 tablett(er) blister, 17754:62, F

Filmdragerad tablett 30 mg Mörkblå, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade, präglade med koden "T30" på ena sidan och Boehringer Ingelheim företagssymbol på andra sidan. 9,1 x 9,1 mm.

28 x 1 tablett(er) blister, 17754:62, F

Filmdragerad tablett 40 mg Ljusblå, runda, bikonvexa, avfasade, filmdragerade, präglade med koden "T40" på ena sidan och Boehringer Ingelheim företagssymbol på andra sidan. 10,1 x 10,1 mm

28 x 1 tablett(er) blister, 17754:62, F

Filmdragerad tablett 50 mg Mörkblå, ovala, bikonvexa, filmdragerade, präglade med koden "T50" på ena sidan och Boehringer Ingelheim företagssymbol på andra sidan. 7,1 x 15,1 mm.

28 x 1 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*