

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### GIOTRIF 20 mg potahované tablety

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

### Pomocná látka se známým účinkem

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

### GIOTRIF 30 mg potahované tablety

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

### Pomocná látka se známým účinkem

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

### GIOTRIF 40 mg potahované tablety

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

### Pomocná látka se známým účinkem

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

### GIOTRIF 50 mg potahované tablety

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

### Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### GIOTRIF 20 mg potahované tablety

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

### GIOTRIF 30 mg potahované tablety

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

### GIOTRIF 40 mg potahované tablety

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

### GIOTRIF 50 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

GIOTRIF je indikován jako monoterapie k léčbě

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

#### Dávkování

Doporučená dávka je 40 mg jednou denně.

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

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

#### *Zvyšování dávky*

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

#### *Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků*

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

Tabulka 1: Informace o úpravě dávky z důvodu nežádoucích účinků

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

<sup>a</sup> Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků podle NCI (*National Cancer Institute*)

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

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

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

Je třeba uvažovat o intersticiálním plicním onemocnění (ILD), pokud se u pacienta rozvíjí akutní nebo zhoršující se respirační příznaky, a v takovém případě je nutno léčbu přerušit až do získání výsledků

příslušných vyšetření. Pokud je diagnostikováno ILD, je nutno podávání přípravku GIOTRIF vysadit a podle potřeby zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.4).

#### *Opomenutá dávka*

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

#### *Podávání inhibitorů glykoproteinu P (P-gp inhibitorů)*

Pokud je nutné podávání inhibitorů glykoproteinu P, je třeba jejich dávku podávat postupně, t.j. dávka inhibitoru P-gp se musí užít s co nejdelším časovým odstupem od dávky přípravku GIOTRIF. To znamená nejlépe 6 hodin (pro P-gp inhibitory podávané dvakrát denně) nebo 12 hodin (pro P-gp inhibitory podávané jednou denně) od užití přípravku GIOTRIF (viz bod 4.5).

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Bylo zjištěno, že u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) je expozice afatinibu zvýšena. Úpravy úvodní dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a v případě netolerance upravte dávku přípravku GIOTRIF. Léčba přípravkem GIOTRIF se u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo na dialýze nedoporučuje.

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

Použití přípravku GIOTRIF v indikaci NSCLC u pediatrické populace není relevantní. Léčba dětí nebo dospívajících přípravkem GIOTRIF nebyla podporována klinickým hodnocením provedeným u pediatrických pacientů s jinými onemocněními (viz body 5.1 a 5.2). Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Proto se léčba dětí nebo dospívajících tímto léčivým přípravkem nedoporučuje.

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hodnocení mutačního stavu EGFR

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

### Průjem

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

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

### Kožní nežádoucí účinky

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

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

### Ženské pohlaví, nižší tělesná hmotnost a existující porucha funkce ledvin

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

### Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

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

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

### Těžká porucha funkce jater

Jaterní selhání, včetně fatálních, byla hlášena během léčby tímto léčivým přípravkem u méně než 1 % pacientů. Zavádějící faktory u těchto pacientů zahrnovaly předchozí jaterní onemocnění a/nebo komorbidity spojené s progresí základního maligního onemocnění. U pacientů s předchozím jaterním

onemocněním se doporučuje periodické vyšetřování jaterních testů. V pivotních klinických hodnoceních bylo zvýšení hodnot alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) stupně 3 pozorováno u 2,4 % (LUX-Lung 3) a 1,6 % (LUX-Lung 8) pacientů s normálními výchozími hodnotami jaterních testů, kteří byli léčeni dávkou 40 mg/den. V klinickém hodnocení LUX-Lung 3 bylo zvýšení ALT/AST stupně 3 přibližně 3,5násobné u pacientů s abnormálními výchozími hodnotami jaterních testů. V klinickém hodnocení LUX-Lung 8 se u pacientů s abnormálními výchozími jaterními testy nevyskytovala žádná zvýšení ALT/AST stupně 3 (viz bod 4.8). Může nastat nutnost přerušit podávání přípravku u pacientů se zhoršením funkce jater (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých dojde k vývoji závažné poruchy funkce jater během užívání přípravku GIOTRIF, je nutno léčbu vysadit.

#### Gastrointestinální perforace

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

#### Keratitida

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

#### Funkce levé komory

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

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

#### Interakce s glykoproteinem P (P-gp)

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

#### Laktosa

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

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Interakce s transportními systémy léčiv

#### *Účinky inhibitorů P-gp a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein) na afatinib*

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

#### *Účinky induktorů P-gp na afatinib*

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

#### *Účinky afatinibu na substráty P-gp*

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

#### *Interakce s BCRP*

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

### Účinek potravy na afatinib

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

Mechanisticky vzato mají všechny léčivé přípravky cílené na EGFR potenciál způsobit poškození plodu.

Studie reprodukční toxicity s afatinibem provedené na zvířatech nenaznačily přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Studie na zvířatech nevykázaly žádné známky teratogenity až do úrovně letálních dávek pro matky. Nepříznivé změny byly omezeny na hladiny toxických dávek. Systémová expozice dosažená u zvířat se však pohybovala v podobném rozmezí nebo na nižších hladinách, než byly hladiny pozorované u pacientů (viz bod 5.3).

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Riziko pro člověka tudíž není známé. Pokud je přípravek GIOTRIF podáván v těhotenství nebo pokud

pacientka otěhotní během užívání přípravku GIOTRIF nebo po jeho skončení, musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

#### Kojení

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků podle kategorie četnosti

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

<sup>1</sup> Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

<sup>2</sup> Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

<sup>3</sup> Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

<sup>4</sup> Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

<sup>5</sup> Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

<sup>6</sup> Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

<sup>7</sup> Na základě zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh

<sup>8</sup> Zahrnuje poruchy nehtu, onycholýzu, toxické poškození nehtu, onychoklazi, zarůstání nehtu, doličkování nehtu, onychomadézu, změnu barvy nehtu, dystrofii nehtu, rýhování nehtu a onychogryfózu

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Velmi časté nežádoucí účinky, které se v klinickém hodnocení LUX-Lung 3 a LUX-Lung 7 u pacientů léčených přípravkem GIOTRIF vyskytly nejméně v 10 %, jsou v tabulkách 3 a 4 shrnuty podle obecných kritérií stupně toxicity Národního onkologického ústavu NCI-CTC (*National Cancer*



Institute-Common Toxicity Criteria).

Tabulka 3: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 3

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

<sup>1</sup> Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

<sup>2</sup> Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

<sup>3</sup> Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

<sup>4</sup> Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

<sup>5</sup> Zahrnuje suchou kůži, popraskanou kůži

<sup>6</sup> Zahrnuje pruritus, generalizovaný pruritus

Tabulka 4: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 7

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

<sup>1</sup> Zahnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

<sup>2</sup> Zahnuje cystitidu, infekci močových cest

<sup>3</sup> Zahnuje hypokalemii, sníženou hladinu draslíku v krvi

<sup>4</sup> Zahnuje rinoreu, nosní zánět

<sup>5</sup> Zahnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, slizniční erozi

<sup>6</sup> Zahnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

<sup>7</sup> Zahnuje pruritus, generalizovaný pruritus

<sup>8</sup> Zahnuje akneiformní dermatitidu, akné

#### Abnormality testů funkce jater

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V tabulce 5 jsou podle stupně závažnosti dle obecných kritérií stupně toxicity Národního onkologického ústavu (NCI-CTC, *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) shrnuty velmi časté nežádoucí účinky, které se v klinickém hodnocení LUX-Lung 8 vyskytly u nejméně 10 %

pacientů léčených přípravkem GIOTRIF.

Tabulka 5: Velmi časté nežádoucí účinky v klinickém hodnocení LUX-Lung 8\*

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

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

<sup>1</sup> Zahrnuje paronychii, infekci nehtu, infekci nehtového lůžka

<sup>2</sup> Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, zánět sliznice, ulceraci úst, erozi ústní sliznice, slizniční erozi, ulceraci sliznice

<sup>3</sup> Zahrnuje skupinu preferovaných termínů vyrážky

<sup>4</sup> Zahrnuje akné, pustulózní akné, akneiformní dermatitidu

#### Abnormality testů funkce jater

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

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

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

## Léčba

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

##### *LUX-Lung 3*

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

vyskytující mutace EGFR (Del 19 nebo L858R).

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

#### *LUX-Lung 6*

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

Primárním cílovým parametrem bylo PFS, jak jej vyhodnotilo centrální nezávislé hodnocení; sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS, *overall survival*) a míru objektivní odpovědi (ORR, *overall response rate*).

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



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

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

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

<sup>2</sup> CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

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

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

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

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

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



Tabulka 8: Dopad na příznaky onemocnění u přípravku GIOTRIF oproti chemoterapii v klinických hodnoceních LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

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

<sup>a</sup> Hodnoty uvedeny pro přípravek GIOTRIF oproti chemoterapii, hodnota p založena na logistické regresi

<sup>b</sup> Hodnota p doby do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

#### *LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 bylo jednoramenné klinické hodnocení fáze II u 129 pacientů s plicním adenokarcinomem s mutacemi EGFR ve stadiu IIIB nebo IV dosud neléčených EGFR TKI. Pacienti byli zařazeni do léčby první linie (n = 61) nebo druhé linie (n = 68) (tj. po selhání jednoho předcházejícího režimu chemoterapie). U 61 pacientů léčených v první linii byla potvrzena ORR 65,6 % a míra kontroly onemocnění (DCR, *disease control rate*) byla 86,9 % podle nezávislého hodnocení. Medián PFS byl 12,0 měsíců podle nezávislého hodnocení. Podobně vysoká byla účinnost ve skupině pacientů, kteří dostali předcházející chemoterapii (n = 68; ORR 57,4 %; medián PFS podle nezávislého hodnocení 8 měsíců). Aktualizovaný medián OS pro první a druhou linii byl 31,7 měsíce, respektive 23,6 měsíce.

#### *LUX-Lung 7*

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

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

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

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

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

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

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

#### **Přípravek GIOTRIF u pacientů s NSCLC skvamózní histologie**

Účinnost a bezpečnost přípravku GIOTRIF jako druhé linie léčby pacientů s pokročilým NSCLC skvamózní histologie byla zkoumána v randomizovaném, otevřeném, globálním klinickém hodnocení fáze III LUX-Lung 8. Pacienti, kterým byly v první linii podány nejméně 4 cykly terapie na bázi platiny, byli následně randomizováni 1 : 1 k podávání přípravku GIOTRIF 40 mg denně nebo erlotinibu 150 mg denně do progresu. Randomizace byla stratifikována dle rasy (východoasijská versus jiná než východoasijská). Primárním cílovým parametrem bylo PFS, OS bylo klíčovým

sekundárním cílovým parametrem. K ostatním sekundárním cílovým parametrům patřily ORR, DCR, změna ve velikosti nádoru a HRQOL.

Mezi 795 randomizovanými pacienty byla většina mužů (84 %), jedinců kavkazského původu (73 %), současných nebo bývalých kuřáků (95 %) s výchozím výkonnostním stavem dle ECOG 1 (67 %) a 0 (33 %).

Přípravek GIOTRIF ve druhé linii v porovnání s erlotinibem významně zlepšil PFS a OS pacientů se skvamózním NSCLC. Výsledky účinnosti v době primární analýzy OS zahrnující všechny randomizované pacienty jsou shrnuty na obrázku 2 a v tabulce 10.

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

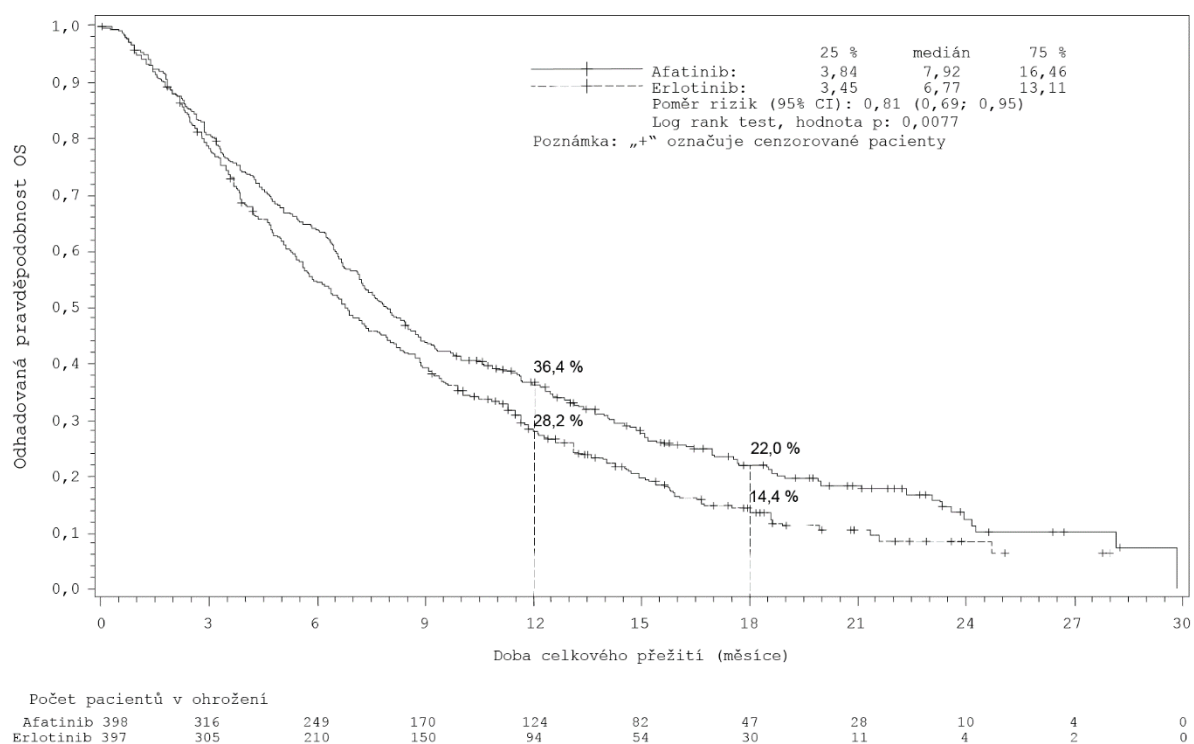
	<b>GIOTRIF</b> (n = 398)	<b>erlotinib</b> (n = 397)	<b>Poměr rizik (HR)/ poměr šancí (OR)</b> (95% CI)	<b>Hodnota p<sup>2</sup></b>
<b>PFS</b> <b>Měsíce (medián)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
<b>OS</b> <b>Měsíce (medián)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
<b>Naživu po 12 měsících</b>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

<sup>1</sup> CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

<sup>2</sup> Hodnota p pro PFS/OS na základě stratifikovaného log-rank testu; hodnota p pro míru objektivní odpovědi na základě logistické regrese

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

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka pro OS dle léčebné skupiny v klinickém hodnocení LUX-Lung 8



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

Tabulka 11: Dopad na příznaky onemocnění u přípravku GIOTRIF v porovnání s erlotinibem v klinickém hodnocení LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 a QLQ-LC13)

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

<sup>a</sup> Prezentovány jsou hodnoty pro přípravek GIOTRIF v porovnání s erlotinibem, hodnota p vychází z logistické regrese

<sup>b</sup> Hodnota p pro dobu do zhoršení na základě stratifikovaného log-rank testu

<sup>c</sup> Hodnoty p nebyly upraveny s ohledem na multiplicitu

Účinnost u EGFR negativních nádorů nebyla stanovena.

### Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s tímto léčivým přípravkem u všech podskupin pediatriké populace v indikacích NSCLC (informace o použití u pediatriké populace viz bod 4.2). Pediatriký vývoj však probíhal u pediatrikých pacientů s jinými onemocněními.

V otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze I/II se zvyšováním dávky byly posuzovány bezpečnost a účinnost přípravku GIOTRIF u pediatrikých pacientů ve věku od 2 let do 18 let s recidivujícími/refrakterními neuroektodermálními nádory, rabdomyosarkomem a/nebo jinými solidními nádory se známou deregulací drah ErbB bez ohledu na histologický charakter nádoru. V části klinického hodnocení zjišťující optimální dávku bylo léčeno celkem 17 pacientů. V rozšiřující

části klinického hodnocení zjišťující maximální tolerovanou dávku (MTD, *maximum tolerated dose*) dostávalo 39 pacientů vybraných na základě biomarkerů deregulace drah ErbB přípravku GIOTRIF v dávce 18 mg/m<sup>2</sup>/den. V této rozšiřující části nebyla zjištěna žádná objektivní odpověď u 38 pacientů včetně 6 pacientů s refrakterním gliomem vyššího stupně (*high grade glioma*, HGG), 4 pacientů s difuzním intrinsickým pontiním gliomem (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), 8 pacientů s ependymomem a 20 pacientů s jiným histologickým nálezem. U jednoho pacienta s neurogliálním nádorem mozku s fúzí genů CLIP2-EGFR byla potvrzena částečná odpověď (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Profil nežádoucích účinků přípravku GIOTRIF u pediatrických pacientů odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Méně než 5 % jedné dávky afatinibu se vylučuje ledvinami. Expozice afatinibu u subjektů s poruchou funkce ledvin byla porovnána se zdravými dobrovolníky po podání jedné dávky 40 mg přípravku GIOTRIF. Subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $n = 8$ ; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podle rovnice *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) vykazovaly ve srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 101 % ( $C_{max}$ ) a 122 % ( $AUC_{0-tz}$ ). Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin ( $n = 8$ ; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, podle rovnice MDRD) vykazovaly ve srovnání se svými zdravými kontrolami expozici 122 % ( $C_{max}$ ) a 150 % ( $AUC_{0-tz}$ ). Na základě tohoto klinického hodnocení a populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických hodnocení u různých typů nádorů byl učiněn závěr, že není třeba upravovat úvodní dávky u pacientů s lehkou (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo těžkou (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin, ale že pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat (viz „Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací“ uvedená

níže a bod 4.2). Přípravek GIOTRIF nebyl hodnocen u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo na dialýze.

#### Porucha funkce jater

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

#### Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací

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

#### *Věk*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Pohlaví*

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

#### *Rasa*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Další charakteristiky pacientů/vnitřní faktory*

Další charakteristiky pacientů/vnitřní faktory, u kterých byl zjištěn významný dopad na expozici afatinibu, byly: skóre výkonnosti dle ECOG, hladiny laktátdehydrogenázy, hladiny alkalické fosfatázy a celková bílkovina. Individuální velikosti účinku těchto kovariant byly považovány za klinicky nevýznamné. Anamnéza kouření, konzumace alkoholu (omezené údaje) nebo přítomnost metastáz v játrech neměly žádný významný dopad na farmakokinetiku afatinibu.

### Pediatrická populace

Po podání afatinibu v dávce 18 mg/m<sup>2</sup> byla expozice v ustáleném stavu (AUC a C<sub>max</sub>) u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 18 let srovnatelná s expozicí zjištěnou u dospělých po podání 40-50 mg afatinibu (informace o použití u pediatrické populace viz také bod 4.2).

### Další informace o lékových interakcích

#### *Interakce s transportními systémy pro vychytávání léků*

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

#### *Interakce s enzymy cytochromu P450 (CYP)*

U člověka bylo zjištěno, že při metabolismu afatinibu hrají enzymaticky katalyzované reakce zanedbatelnou roli. Přibližně 2 % z dávky afatinibu byla metabolizována FMO3 a N-demethylace závislá na CYP3A4 byla příliš nízká na to, aby ji bylo možno kvantitativně zjistit. Afatinib není inhibítozem ani induktorem CYP enzymů. Proto je nepravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval metabolismus jiných léků, které modulují enzymy CYP nebo jsou jimi metabolizovány.

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

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

#### Reprodukční toxicita

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

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

Studie fertility u samců a samic potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalily žádný významný vliv na fertilitu. Celková systémová expozice (AUC<sub>0-24</sub>) u samců a samic potkanů se pohybovala v rozsahu expozice pozorované u pacientů nebo nižší (1,3násobek, respektive 0,51násobek).

Studie u potkanů až do maxima tolerovaných dávek neodhalila žádný významný vliv na prenatální a postnatální vývoj. Nejvyšší celková systémová expozice (AUC<sub>0-24</sub>) u samic potkanů byla nižší než pozorovaná u pacientů (0,23násobek).

#### Fototoxicita

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

## Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s přípravkem GIOTRIF provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

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

#### Potahová vrstva tablety

##### *GIOTRIF 20 mg potahované tablety*

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

##### *GIOTRIF 30, 40 a 50 mg potahované tablety*

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

### GIOTRIF 20 mg potahované tablety

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

### GIOTRIF 30 mg potahované tablety

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

### GIOTRIF 40 mg potahované tablety

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

### GIOTRIF 50 mg potahované tablety

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2018

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2023

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