

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten
GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten
GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten
GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 20 mg afatinib (als dimaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 118 mg lactose (als monohydraat).

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 30 mg afatinib (als dimaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 176 mg lactose (als monohydraat).

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 40 mg afatinib (als dimaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 235 mg lactose (als monohydraat).

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 50 mg afatinib (als dimaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 294 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

Witte tot geelachtige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T20” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

Donkerblauwe, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T30” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met schuine randen met in reliëf aan de ene zijde “T40” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

Donkerblauwe, ovale, dubbelbolle filmomhulde tablet met in reliëf aan de ene zijde “T50” en aan de andere zijde het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

GIOTRIF als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met (een) activerende EGFR-mutatie(s) die nog niet eerder met een tegen de epidermale-groefactorreceptor (EGFR) gerichte tyrosinekinaseremmer (TKI) zijn behandeld;
- volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd NSCLC met plaveiselcelhistologie en progressie op of na platina-gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met GIOTRIF dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in het gebruik van antikankertherapieën.

Voorafgaand aan de behandeling met GIOTRIF dient de status van de EGFR-mutatie te worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 40 mg.

Dit geneesmiddel dient zonder voedsel te worden ingenomen. Men dient ten minste drie uur voorafgaand aan en ten minste één uur na inname van dit geneesmiddel geen voedsel te nuttigen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

De behandeling met GIOTRIF dient te worden voortgezet tot de ziekte verergert of tot het geneesmiddel niet langer door de patiënt wordt verdragen (zie tabel 1 hieronder).

Dosisverhoging

Bij patiënten die tijdens de eerste behandelingscyclus (21 dagen voor NSCLC met een EGFR-mutatie en 28 dagen voor NSCLC met plaveiselcelhistologie) een aanvangsdosis van 40 mg/dag verdragen (dat wil zeggen dat zij geen diarree, huiduitslag, stomatitis of andere bijwerkingen met een CTCAE-graad > 1 hadden) kan een dosisverhoging worden overwogen tot maximaal 50 mg/dag. De dosis dient niet te worden verhoogd bij die patiënten bij wie de dosis eerder werd verlaagd. De maximale dosis is 50 mg per dag.

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Symptomatische bijwerkingen (zoals ernstige/aanhoudende diarree of bijwerkingen wat betreft de huid) kunnen met succes onder controle worden gehouden met een onderbreking van de behandeling en dosisverlagingen of door de GIOTRIF-behandeling te staken, zoals wordt beschreven in tabel 1 (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Tabel 1: Informatie over dosisaanpassingen bij bijwerkingen

CTCAE ^a bijwerkingen	Aanbevolen dosering	
Graad 1 of graad 2	Geen onderbreking ^b	Geen dosisaanpassing
Graad 2 (aanhoudend ^c of onverdraaglijk) of Graad ≥ 3	Onderbreek tot graad 0/1 ^b	Hervat met een dosisreductie in stappen van 10 mg ^d

^a National Cancer Institute: standaardschaal voor bijwerkingen

^b Bij diarree dienen onmiddellijk diarree-remmende geneesmiddelen (zoals loperamide) te worden ingenomen en te worden voortgezet bij aanhoudende diarree, totdat de darmen tot rust zijn gekomen.

^c > 48 uur diarree en/of > 7 dagen huiduitslag

^d Indien een patiënt geen 20 mg/dag verdraagt, dient permanent staken van GIOTRIF te worden overwogen.

Men dient rekening te houden met interstitiële longziekte (ILD) indien een patiënt acute of verslechterende respiratoire symptomen vertoont. In dat geval dient de behandeling te worden onderbroken gedurende de beoordeling. Indien ILD wordt vastgesteld, dient behandeling met GIOTRIF te worden gestaakt en zo nodig een andere behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als er een dosis wordt gemist, moet deze nog dezelfde dag worden ingenomen, zodra de patiënt dit beseft. Echter, wanneer de volgende dosis binnen 8 uur gepland staat, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

Het gebruik van P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Wanneer P-gp-remmers moeten worden ingenomen, dienen die gespreid te worden toegediend, d.w.z. de periode tussen de inname van de dosis P-gp-remmer en de GIOTRIF-dosis moet zo groot mogelijk zijn. Dit betekent bij voorkeur met tussenpozen van 6 uur (bij tweemaal daagse dosering van P-gp-remmers) of 12 uur (bij eenmaal daagse dosering van P-gp-remmers) van de toediening van GIOTRIF (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Blootstelling aan afatinib nam toe bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er is geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met lichte (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), matige (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) of ernstige (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nierinsufficiëntie. Monitor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) en pas de GIOTRIF dosis aan als deze niet getolereerd wordt.

Behandeling met GIOTRIF bij patiënten met eGFR <15 ml/min/1,73 m² of die gedialyseerd worden, wordt niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De blootstelling aan afatinib verandert niet significant bij patiënten met milde (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er is geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Er is geen onderzoek verricht met dit geneesmiddel bij patiënten met ernstige (Child Pugh C) leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt de behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van GIOTRIF bij pediatrische patiënten voor de indicatie NSCLC. Bij kinderen en adolescenten wordt de behandeling met dit geneesmiddel daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient oraal te worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Wanneer doorslikken van hele tabletten niet mogelijk is, kunnen deze worden gedispergeerd in ongeveer 100 ml niet-koolzuurhoudend drinkwater. Andere vloeistoffen mogen niet worden gebruikt. Men dient de tablet ongebroken in het water te laten vallen en het water gedurende 15 minuten af en toe om te roeren, totdat de tablet in zeer kleine deeltjes uit elkaar is gevallen. De dispersie dient onmiddellijk te worden gebruikt. Het glas dient te worden nagespoeld met ongeveer 100 ml water dat ook moet worden opgedronken. De dispersie kan ook via een maagsonde worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling van de status van EGFR-mutatie

Bij de beoordeling van de status van EGFR-mutatie bij een patiënt, is het van belang dat een goed-gevalideerde en krachtige methodologie wordt gebruikt om vals-negatieve of vals-positieve uitslagen te vermijden.

Diarree

Diarree, waaronder ernstige diarree, werd gemeld tijdens de GIOTRIF-behandeling (zie rubriek 4.8). Diarree kan leiden tot dehydratatie met of zonder nierinsufficiëntie, wat in zeldzame gevallen heeft geleid tot fatale afloop. Diarree trad over het algemeen binnen de eerste 2 weken van de behandeling op. Graad 3-diarree kwam over het algemeen binnen de eerste 6 weken van de behandeling voor.

Proactieve behandeling van diarree, waaronder adequate hydratatie in combinatie met diarree-remmende geneesmiddelen, is vooral tijdens de eerste 6 weken van de behandeling van belang en dient bij de eerste tekenen van diarree te worden gestart. Diarree-remmende geneesmiddelen (zoals loperamide) dienen te worden gebruikt en zo nodig dient de dosis te worden verhoogd tot de maximaal aanbevolen toegelaten dosis. Diarree-remmende geneesmiddelen dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn voor de patiënten, zodat de behandeling kan worden gestart bij de eerste tekenen van diarree en kan worden voortgezet totdat dunne ontlasting gedurende 12 uur niet meer voorkomt. Bij patiënten met ernstige diarree kan een onderbreking van de behandeling en een dosisverlaging of het staken van de behandeling met GIOTRIF noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die gedehydrateerd raken kan intraveneuze toediening van elektrolyten en vocht noodzakelijk zijn.

Huidgerelateerde bijwerkingen

Huiduitslag/acne werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8). Over het algemeen manifesteert de huiduitslag zich als een milde of matige erythemateuze of acnevormige huiduitslag, die voorkomt of verergert op plekken die aan zonlicht worden blootgesteld. Bij patiënten die aan zonlicht worden blootgesteld is het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandcrème met UV-filter aan te raden. Vroegtijdige interventie (zoals huidcrèmes, antibiotica) bij dermatologische reacties kan voortzetting van de behandeling met GIOTRIF mogelijk maken. Bij patiënten met ernstige huidreacties kan tijdelijke onderbreking van de behandeling, dosisverlaging (zie rubriek 4.2), aanvullende therapeutische interventie, en een verwijzing naar een specialist met expertise in de behandeling van deze dermatologische gevolgen ook noodzakelijk zijn.

Blaas-, blaar- en schilfervormende huidaandoeningen zijn gemeld, waaronder zeldzame gevallen die lijken op het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse. Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden onderbroken of gestaakt wanneer de patiënt ernstige blaas-, blaar- en schilfervormende huidaandoeningen krijgt (zie rubriek 4.8).

Vrouwelijke patiënten, laag lichaamsgewicht en onderliggende nierinsufficiëntie

Een hogere blootstelling aan afatinib werd gezien bij vrouwelijke patiënten, patiënten met een laag lichaamsgewicht en bij diegenen met onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Dit zou kunnen leiden tot een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, in het bijzonder diarree, huiduitslag/acne en stomatitis. Het wordt aangeraden patiënten met deze risicofactoren extra te controleren.

Interstitiële longziekte (ILD)

Er zijn meldingen van ILD of op ILD gelijkende bijwerkingen (zoals longinfiltraten, pneumonitis, acuut respiratoir distresssyndroom, allergische alveolitis), ook met fatale afloop, bij patiënten die GIOTRIF kregen ter behandeling van NSCLC. Op ILD gelijkende bijwerkingen werden gemeld bij 0,7% van alle patiënten die in een klinisch onderzoek met GIOTRIF zijn behandeld (van wie 0,5% een op ILD gelijkende bijwerking met een CTCAE-graad ≥ 3 had). Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD zijn niet onderzocht.

Alle patiënten met een acute aanval en/of onverklaarde verslechtering van luchtwegsymptomen (dyspneu, hoesten, koorts) dienen te worden gecontroleerd om ILD uit te sluiten. Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden onderbroken hangende het onderzoek van deze symptomen. Indien ILD wordt vastgesteld, dient GIOTRIF permanent te worden gestaakt en zo nodig een andere behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel is leverfalen, ook met fatale afloop, gemeld bij minder dan 1% van de patiënten. Bij deze patiënten was ook sprake van vertekende factoren, waaronder een bestaande leveraandoening en/of comorbiditeiten die verband hielden met verergering van de onderliggende maligniteit. Regelmatige controle van de leverfuncties wordt aanbevolen bij patiënten met een bestaande leveraandoening. Tijdens de hoofdonderzoeken werden bij een behandeling met 40 mg/dag graad 3-verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) waargenomen bij 2,4% (LUX-Lung 3) en 1,6% (LUX-Lung 8) van de patiënten met normale resultaten bij leveronderzoek voorafgaand aan de behandeling. Tijdens LUX-Lung 3 waren graad 3-verhogingen van ALAT/ASAT ongeveer 3,5-maal zo hoog bij patiënten met abnormale resultaten bij leveronderzoek voorafgaand aan de behandeling. Tijdens LUX-Lung 8 waren er geen graad 3-verhogingen van ALAT/ASAT bij patiënten met abnormale resultaten bij leveronderzoek voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.8). Onderbreking van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten van wie de leverfunctie verslechtert (zie rubriek 4.2). Bij patiënten bij wie ernstige leverinsufficiëntie ontstaat tijdens de behandeling met GIOTRIF, dient de behandeling te worden gestaakt.

Keratitis

Bij symptomen, zoals een acute of verergerende oogontsteking, overvloedig tranen, gevoeligheid voor licht, wazig zien, oogpijn en/of een rood oog, dient onmiddellijk een oogspecialist te worden geraadpleegd. Bij een diagnose van ulcererende keratitis dient de behandeling te worden onderbroken of gestaakt. Wanneer keratitis is vastgesteld, dienen de baten en risico's van voortzetting van de behandeling zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van keratitis, ulcererende keratitis of ernstige droge ogen. Het dragen van contactlenzen is ook een risicofactor voor het ontstaan van keratitis en ulceratie (zie rubriek 4.8).

Werking linkerventrikel

Disfunctie van het linkerventrikel is geassocieerd met HER2-remming. Er zijn, gelet op de beschikbare klinische onderzoeksgegevens, geen aanwijzingen dat dit geneesmiddel een ongewenst effect kan veroorzaken op het samentrekkend vermogen van het hart. Dit geneesmiddel is echter niet onderzocht bij patiënten met een afwijkende linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) of degenen met een significante cardiale voorgeschiedenis. Bij patiënten met cardiale risicofactoren en degenen met aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de LVEF, dient cardiale monitoring te worden overwogen, met inbegrip van een beoordeling van de LVEF voorafgaand aan en gedurende de behandeling. Bij patiënten die gedurende de behandeling cardiale klachten/symptomen van betekenis ontwikkelen, dient cardiale monitoring, waaronder beoordeling op LVEF, te worden overwogen.

Bij patiënten met een ejectiefractie die onder de door de instelling gehanteerde laagste normale waarde ligt, dient zowel een cardiologisch consult als een onderbreking of staking van de behandeling te worden overwogen.

Interacties met P-glycoproteïne (P-gp)

Gelijktijdige behandeling met middelen die P-gp sterk induceren, kan de blootstelling aan afatinib verminderen (zie rubriek 4.5).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transportsystemen van geneesmiddelen

De effecten van P-glycoproteïne (P-gp)-remmers en 'breast cancer resistance protein' (BCRP)-remmers op afatinib

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat afatinib een substraat van P-gp en BCRP is. Wanneer de krachtige P-gp- en BCRP-remmer ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen) werd toegediend één uur voorafgaand aan een enkelvoudige dosis van 20 mg GIOTRIF nam de blootstelling aan afatinib met 48% (oppervlak onder de curve ($AUC_{0-\infty}$)) en 39% (piekplasmaspiegel (C_{max})) toe. Als ritonavir daarentegen gelijktijdig of 6 uur na 40 mg GIOTRIF werd toegediend, was de relatieve biologische beschikbaarheid van afatinib 119% ($AUC_{0-\infty}$) en 104% (C_{max}) respectievelijk 111% ($AUC_{0-\infty}$) en 105% (C_{max}). Daarom wordt aanbevolen krachtige P-gp-remmers (waaronder maar niet gelimiteerd tot ritonavir, ciclosporine A, ketoconazol, itraconazol, erytromycine, verapamil, kinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir, en amiodaron) gespreid toe te dienen, bij voorkeur 6 of 12 uur voor of na de toediening van GIOTRIF (zie rubriek 4.2).

Effecten van P-gp-inductoren op afatinib

Voorafgaande behandeling met rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen), een krachtige inductor van P-gp, verlaagde de plasmablootstelling aan afatinib met 34% ($AUC_{0-\infty}$) en 22% (C_{max}) na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg GIOTRIF. Krachtige P-gp-inductoren (waaronder maar niet gelimiteerd tot rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kunnen de blootstelling aan afatinib verminderen (zie rubriek 4.4).

Effecten van afatinib op P-gp-substraten

Afatinib is, gebaseerd op *in vitro*-gegevens, een matige P-gp-remmer. Het wordt echter, gebaseerd op klinische gegevens, niet waarschijnlijk geacht dat behandeling met GIOTRIF zal leiden tot veranderingen in de plasmaconcentraties van andere P-gp-substraten.

Interacties met BCRP

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat afatinib een substraat en een remmer van de transporter BCRP is. Afatinib kan de biologische beschikbaarheid van oraal toegediende BCRP-substraten (waaronder maar niet gelimiteerd tot rosuvastatine en sulfasalazine) doen toenemen.

Effecten van voedsel op afatinib

Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd met GIOTRIF leidde tot een significante verlaging van de blootstelling aan afatinib met ongeveer 50% (C_{\max}) en 39% ($AUC_{0-\infty}$). Dit geneesmiddel dient te worden toegediend zonder voedsel (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient uit voorzorg te worden geadviseerd om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met GIOTRIF. Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis dienen adequate anticonceptiemethoden te worden gebruikt.

Zwangerschap

Op grond van hun werking kunnen alle geneesmiddelen die zijn gericht op EGFR schade aan de foetus veroorzaken.

De resultaten van dieronderzoek met afatinib duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Bij dieronderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniteit, zelfs niet bij doses die voor de moeder dodelijk zijn. Schadelijke effecten bleven beperkt tot toxische doses. De systemische blootstelling die bij dieren werd bereikt bleef echter op een vergelijkbaar of lager niveau dan wordt gezien bij patiënten (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Het risico voor de mens is derhalve niet bekend. Indien gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger raakt tijdens of na het gebruik van GIOTRIF, moet zij worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat afatinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is daarom waarschijnlijk dat afatinib wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Aan moeders dient geadviseerd te worden geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met betrekking tot afatinib. Uit beschikbare niet-klinische toxicologiegegevens blijken effecten op de voortplantingsorganen bij hogere doses. Daarom kan een schadelijk effect van dit geneesmiddel op de menselijke vruchtbaarheid niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

GIOTRIF heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gedurende de behandeling zijn bij sommige patiënten effecten op het gezichtsvermogen (conjunctivitis, droge ogen, keratitis) gemeld (zie rubriek 4.8), die van invloed kunnen zijn op het vermogen van patiënten om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De groepen bijwerkingen werden in het algemeen geassocieerd met de EGFR-remmende werking van afatinib. Een overzicht van alle bijwerkingen wordt gepresenteerd in tabel 2. De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, huidaandoeningen (zie rubriek 4.4), stomatitis en paronychia (zie ook tabel 3, 4 en 5). In het algemeen leidde een dosisverlaging (zie rubriek 4.2) tot een lagere frequentie van vaak voorkomende bijwerkingen.

Bij patiënten die eenmaal daags werden behandeld met 40 mg GIOTRIF kwam een dosisverlaging ten gevolge van bijwerkingen voor bij 57% van de patiënten in het LUX-Lung 3-onderzoek en bij 25% van de patiënten in het LUX-Lung 8-onderzoek. Stakingspercentages ten gevolge van de bijwerkingen diarree en huiduitslag/acne waren respectievelijk 1,3% en 0% in LUX-Lung 3 en 3,8% en 2,0% in LUX-Lung 8.

Op ILD gelijkende bijwerkingen werden gemeld bij 0,7% van de met afatinib behandelde patiënten. Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidafwijkingen zijn gemeld, waaronder zeldzame gevallen wijzend op Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, hoewel er in deze gevallen potentiële alternatieve etiologieën waren (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

In tabel 2 wordt de frequentie van voorkomen samengevat van de bijwerkingen uit alle NSCLC-onderzoeken en van post-marketing ervaring bij dagelijkse doses van 40 mg GIOTRIF of 50 mg als monotherapie. De volgende termen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 2: Samenvatting van bijwerkingen per frequentiecategorie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Paronychia ¹	Cystitis		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Dehydratie Hypokaliëmie		
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen	Keratitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Rinorroe	Interstitiële longziekte	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Stomatitis ² Misselijkheid Braken	Dyspepsie Cheilitis	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen		Alanine-aminotrans-ferase verhoogd Aspartaataminotrans-ferase verhoogd		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ³ Acneïforme dermatitis ⁴ Pruritus ⁵ Droge huid ⁶	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Nagelaandoeningen ⁸		Stevens-Johnson syndroom ⁷ Toxische epidermale necrolyse ⁷
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Spierspasmen		
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierinsufficiëntie / renaal falen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		

¹ met inbegrip van paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

² met inbegrip van stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mond-slijmvlies, erosie van slijmvlies, slijmvliesulceratie

³ met inbegrip van een groep standaardtermen voor huiduitslag

⁴ met inbegrip van acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

⁵ met inbegrip van pruritus, pruritus gegeneraliseerd

⁶ met inbegrip van droge huid, huidkloven

⁷ op basis van post-marketing ervaring

⁸ met inbegrip van nagelaandoening, onycholyse, nageltoxiciteit, nagelbreuk, ingroeïende nagel, putjesnagels, onychomadesis, nagelverkleuring, nageldystrofie, ribbels op nagels en onychogryfose.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die voorkwamen bij met GIOTRIF behandelde patiënten bij ten minste 10% van de patiënten in het LUX-Lung 3 en LUX-Lung 7-onderzoek zijn samengevat in tabellen 3 en 4 op basis van gradatie van veelvoorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (NCI-CTC).

Tabel 3: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 3-onderzoek

	GIOTRIF (40 mg/dag) N=229			Pemetrexed/ Cisplatine N=111		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
Standaardterm MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Huiduitslag ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Acneïforme dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Droge huid ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Onderzoeken</i>						
Gewichtsverlies	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ met inbegrip van paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

² met inbegrip van stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mondslijmvlies, erosie van slijmvlies, slijmvliesulceratie

³ met inbegrip van een groep standaardtermen voor huiduitslag

⁴ met inbegrip van acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

⁵ met inbegrip van droge huid, huidkloven

⁶ met inbegrip van pruritus, pruritus gegeneraliseerd

Tabel 4 : Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 7-onderzoek

	GIOTRIF (40 mg/dag) N=160			Gefitinib N=159		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
Voorkeursterm MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystitis ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliëmie ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Rinorroe ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>						
Diarree	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Misselijkheid	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Braken	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Lever- en galaandoeningen</i>						
Alanine-aminotransferase verhoogd	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Huiduitslag ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Droge huid	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Acneïforme dermatitis ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Pyrexie	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Onderzoeken</i>						
Gewichtsverlies	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ met inbegrip van paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

² met inbegrip van cystitis, urineweginfectie

³ met inbegrip van hypokaliëmie, verlaagd bloedkalium

⁴ met inbegrip van rinorroe, neusontsteking

⁵ met inbegrip van stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van slijmvlies

⁶ met inbegrip van een groep standaardtermen voor huiduitslag

⁷ met inbegrip van pruritus, pruritus gegeneraliseerd

⁸ met inbegrip van acneïforme dermatitis, acne

Afwijkende leverfunctietests

Afwijkende leverfunctietests (met inbegrip van alanine-aminotransferase [ALAT] verhoogd en aspartaataminotransferase [ASAT] verhoogd) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 40 mg GIOTRIF. Deze verhogingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en leidden niet tot staking. Graad 2 (> 2,5 tot 5,0 keer de bovenste limiet van normale (ULN)) ALAT-verhogingen kwamen voor bij < 8% van de met GIOTRIF behandelde patiënten. Graad 3 (> 5,0 tot 20,0 keer ULN) verhogingen kwamen voor bij < 4% van de met GIOTRIF behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die tijdens het LUX-Lung 8-onderzoek bij minstens 10% van de met GIOTRIF behandelde patiënten zijn opgetreden, zijn volgens de graden op basis van de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) samengevat in Tabel 5.

Tabel 5: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in het LUX-Lung 8-onderzoek*

	GIOTRIF (40 mg/dag) N=392			Erlotinib N=395		
	Elke graad	3	4	Elke graad	3	4
Voorkeursterm MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Paronychia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Verminderde eetlust	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Maagdarmselandaandoeningen</i>						
Diarree	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Misselijkheid	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Huiduitslag ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Acneïforme dermatitis ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* De tabel geeft de frequentie van bijwerkingen die bij patiënten zijn opgetreden door welke oorzaak dan ook

¹ met inbegrip van paronychia, nagelinfectie, nagelbedinfectie

² met inbegrip van stomatitis, afteuze stomatitis, slijmvliesontsteking, mondulceratie, erosie van mondslijmvlies, erosie van slijmvlies, slijmvliesulceratie

³ met inbegrip van een groep standaardtermen voor huiduitslag

⁴ met inbegrip van acne, pustuleuze acne, acneïforme dermatitis

Afwijkende leverfunctietests

Afwijkende leverfunctietests (met inbegrip van alanineaminotransferase [ALAT] verhoogd en aspartaataminotransferase [ASAT] verhoogd) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 40 mg GIOTRIF. Deze verhogingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en leidden niet tot staking. Graad 2-verhogingen van ALAT kwamen voor bij 1% en graad 3-verhogingen bij 0,8% van de met GIOTRIF behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

De hoogste dosis afatinib die werd onderzocht bij een beperkt aantal patiënten in klinische fase 1-onderzoeken was 160 mg eenmaal daags gedurende drie dagen en 100 mg eenmaal daags gedurende twee weken. De bijwerkingen die gezien werden bij deze doses betroffen voornamelijk dermatologische (huiduitslag/acne) en gastro-intestinale problemen (vooral diarree). Een overdosering bij twee gezonde adolescenten met inname van elk 360 mg afatinib (als onderdeel van een middelencocktail) werd geassocieerd met bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken, asthenie, duizeligheid, hoofdpijn, buikpijn en amylase verhoogd (< 1,5 keer ULN). Beide personen herstelden van deze bijwerkingen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis van dit geneesmiddel. In geval van een vermoedelijke overdosis dient geen GIOTRIF meer te worden toegediend en moet een begin gemaakt worden met ondersteunende zorg.

Indien van toepassing kan verwijdering van niet-opgenomen afatinib worden bereikt door opwekking van braken of door maagspoeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE13.

Werkingsmechanisme

Afatinib is een krachtige en selectieve irreversibele blokker van de ErbB-familie. Afatinib vormt een covalente binding met en een irreversibele blokkade voor signaaltransductie van alle homo- en heterodimeren die worden gevormd door de leden van de ErbB-familie: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 en ErbB4.

Farmacodynamische effecten

Afwijkende ErbB-sigtaaltransductie in gang gezet door receptormutaties en/of -amplificatie, en/of door overexpressie van een ligand van de receptor draagt bij aan het maligne fenotype. Mutaties in EGFR bakenen een duidelijk moleculair subtype longkanker af.

In niet-klinische ziektemodellen met ontregeling van het ErbB-pad, blokkeert afatinib als monotherapie effectief de signaaltransductie van de ErbB-receptor, wat leidt tot remming van tumorgroei of afname van de tumor. NSCLC-tumoren met vaak voorkomende stimulerende EGFR-mutaties (Del 19, L858R) en verscheidene minder vaak voorkomende EGFR-mutaties bij exon 18 (G719X) en exon 21 (L861Q) zijn met name gevoelig voor behandeling met afatinib in niet-klinische en klinische omstandigheden. Beperkte niet-klinische en/of klinische activiteit is waargenomen in NSCLC-tumoren met een insertiemutatie in exon 20.

De verwerving van de secundaire T790M-mutatie is een belangrijk verworven resistentiemechanisme voor afatinib en gendosering van het T790M-bevattende allel correleert met de mate van resistentie in vitro. De T790M-mutatie wordt in ongeveer 50% van de tumoren van patiënten gevonden na ziekteprogressie bij afatinib, voor welke T790M-gerichte EGFR TKI's kunnen worden overwogen als een optie voor de volgende behandelingslijn. Andere potentiële resistentiemechanismen voor afatinib zijn preklinisch gesuggereerd en MET-genamplificatie is klinisch waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

GIOTRIF bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met EGFR-mutaties

LUX-Lung 3

In de setting van een eerstelijnsbehandeling werden de werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF vastgesteld bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (stadium IIIB of IV) en een positieve EGFR-mutatie in een wereldwijd, gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek. De patiënten werden gescreend op de aanwezigheid van 29 verschillende EGFR-mutaties, waarbij gebruik werd gemaakt van een op polymerase-kettingreactie (PCR) gebaseerde methode (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) op GIOTRIF 40 mg eenmaal daags of op maximaal 6 cycli van pemetrexed/cisplatine. De gerandomiseerde patiëntengroep bestond voor 65% uit vrouwen, de mediane leeftijd bedroeg 61 jaar, de ECOG-prestatiestatus voorafgaand was 0 (39%) of 1 (61%), 26% was blank en 72% was van Aziatische afkomst. Bij 89% van de patiënten was er sprake van een vaak voorkomende EGFR-mutatie (Del 19 of L858R).

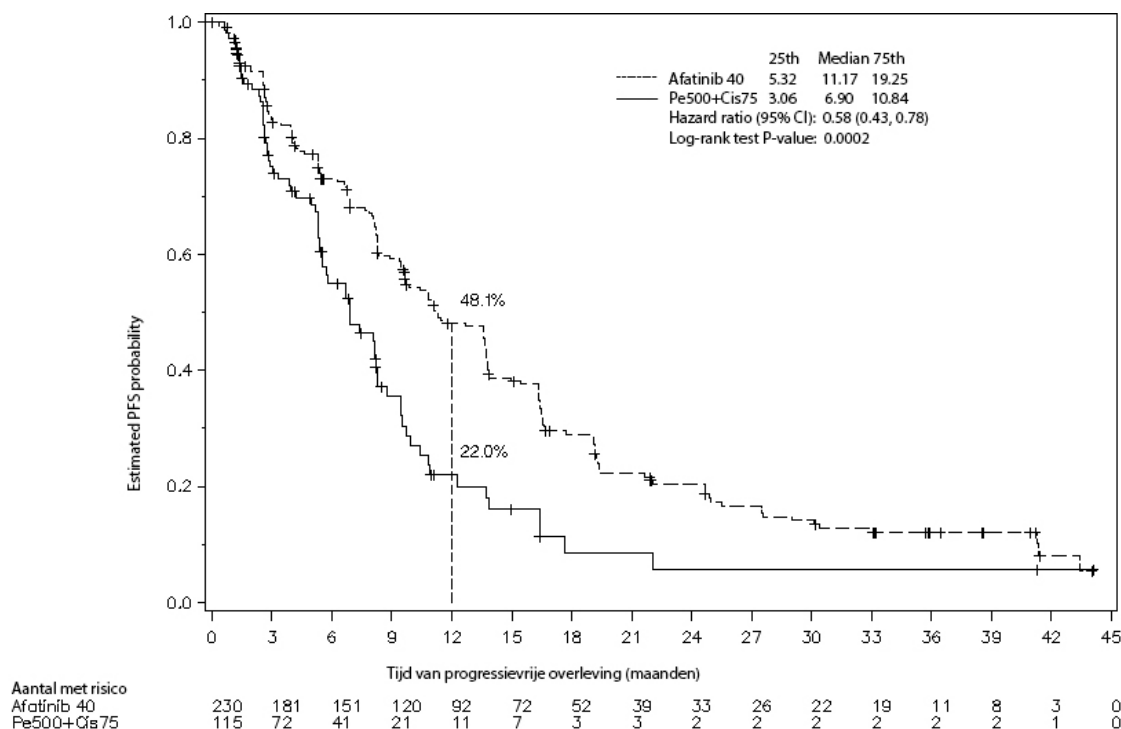
Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) bij onafhankelijke beoordeling; de secundaire eindpunten waren totale overleving en het objectieve responspercentage. Ten tijde van de analyse op 14 november 2013 was er bij 176 patiënten (76,5%) in de afatinib-arm en 70 patiënten (60,9%) in de chemotherapie-arm een voorval opgetreden dat werd meegenomen in de PFS-analyse, d.w.z. de ziekteprogressie die werd bepaald op grond van centrale onafhankelijke beoordeling of overlijden. De resultaten voor de werkzaamheid zijn weergegeven in figuur 1 en in tabel 6 en 7.

LUX-Lung 6

De werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF bij Aziatische patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd (stadium IIIB/IV) adenocarcinoom van de long en een positieve EGFR-mutatie, werd geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek. Net als in LUX-Lung 3 werden patiënten met nog niet eerder behandelde NSCLC gescreend op EGFR-mutaties met behulp van TheraScreen[®]: EGFR29-mutatietest (Qiagen Manchester Ltd). Alle gerandomiseerde patiënten waren van het Aziatische ras, 65% was van het vrouwelijk geslacht en de mediane leeftijd was 58 jaar. Patiënten met vaak voorkomende EGFR-mutaties maakten 89% van de onderzoekspopulatie uit.

Het primaire eindpunt was PFS (progressievrije overleving) die werd bepaald op grond van centrale onafhankelijke beoordeling; secundaire eindpunten waren OS (totale overleving) en ORR. In beide onderzoeken bleek de PFS van EGFR-mutatiepositieve patiënten die werden behandeld met GIOTRIF significant beter te zijn dan de PFS van EGFR-mutatiepositieve patiënten die werden behandeld met chemotherapie. De resultaten voor de werkzaamheid zijn samengevat in figuur 1 (LUX-Lung 3) en in tabel 6 en 7 (LUX-Lung 3 en 6). In tabel 7 zijn de resultaten weergegeven voor de twee patiëntensubgroepen met een vaak voorkomende EGFR-mutatie - Del 19 dan wel L858R.

Figuur 1: De Kaplan-Meiercurve voor progressievrije overleving (PFS) bij onafhankelijke beoordeling per behandelgroep in het LUX-Lung 3-onderzoek (totale populatie).



Tabel 6: Resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) en gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) (onafhankelijke beoordeling)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=230)	Pemetrexed/ Cisplatine (N=115)	GIOTRIF (N=242)	Gemcitabine/ Cisplatine (N=122)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazardratio (HR) (95% BI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-waarde ¹	0,0002		< 0,0001	
PFS-percentage 1 jaar	48,1%	22,0%	46,7%	2,1%
Objectieve mate van respons (ORR) (CR+PR) ²	56,5%	22,6%	67,8%	23,0%
Oddsratio (OR) (95% BI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-waarde ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazardratio (HR) (95% BI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-waarde ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets; p-waarde voor het objectieve responspercentage (ORR) op basis van logistische regressie

² CR=volledige respons; PR=partiële respons

Tabel 7: In PFS en OS uitgedrukte resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. pemetrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) en gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) in de vooraf gedefinieerde subgroepen met de EGFR-mutatie Del 19 dan wel L858R (onafhankelijke beoordeling)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N=112)	Pemetrexed/ Cisplatine (N=57)	GIOTRIF (N=124)	Gemcitabine/ Cisplatine (N=62)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazardratio (HR) (95% BI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-waarde ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazardratio (HR) (95% BI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-waarde ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N=91)	Pemetrexed/ Cisplatine (N=47)	GIOTRIF (N=92)	Gemcitabine/ Cisplatine (N=46)
Progressievrije overleving Maanden (mediaan)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazardratio (HR) (95% BI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-waarde ¹	0,2191		< 0,0001	
Totale overleving (OS) Maanden (mediaan)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazardratio (HR) (95% BI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-waarde ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets

In de vooraf voor GIOTRIF en chemotherapie gedefinieerde subgroep met vaak voorkomende mutaties (Del 19 en L858R gecombineerd) was de mediane PFS respectievelijk 13,6 maanden versus 6,9 maanden (HR 0,48; 95% BI 0,35-0,66; p<0,0001; N=307) in LUX-Lung 3 en 11,0 maanden versus 5,6 maanden (HR 0,24; 95% BI 0,17-0,35; p<0,0001; N=324) in LUX-Lung 6.

Dit PFS-voordeel ging gepaard met een verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen en met een langere tijd tot verslechtering (zie Tabel 8). De gemiddelde scores op opeenvolgende tijdstippen voor de totale kwaliteit van leven, algemene gezondheidstoestand, het fysieke, cognitieve, sociale en emotionele functioneren en rolvervulling waren significant beter voor GIOTRIF.

Tabel 8: Symptoomresultaten bij GIOTRIF in vergelijking met chemotherapie in het LUX-Lung 3 en LUX-Lung 6 onderzoek (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Hoesten	Dyspneu	Pijn
% patiënten verbeterd ^a	67% vs 60%; p=0,2133	65% vs 50%; p=0,0078	60% vs 48%; p=0,0427
Verlengde mediane periode tot verslechtering (maanden) ^{a,b}	27,0 vs 8,0 HR 0,60; p=0,0062	10,4 vs 2,9 HR 0,68; p=0,0129	4,2 vs 3,1 HR 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Hoesten	Dyspneu	Pijn
% patiënten verbeterd ^a	76% vs 55%; p=0,0003	71% vs 48%; p<0,0001	65% vs 47%; p=0,0017
Verlengde mediane periode tot verslechtering (maanden) ^{a,b}	31,1 vs 10,3 HR 0,46; p=0,0001	7,7 vs 1,7 HR 0,53; p<0,0001	6,9 vs 3,4 HR 0,70; p=0,0220

^a waarden weergegeven als GIOTRIF vs chemotherapie, p-waarde op basis van logistische regressie

^b p-waarde voor tijd tot verslechtering op basis van een gestratificeerde logrank-toets

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 was een enkelarmig fase 2-onderzoek bij 129 patiënten die niet eerder waren behandeld met EGFR-TKI en die een longadenocarcinoom (stadium IIIB of IV) hadden met EGFR-mutaties. Patiënten werden ingeschreven voor een eerstelijnsbehandeling (N=61) of een tweedelijnsbehandeling (N=68) (dat wil zeggen na mislukken van één voorafgaand chemotherapie-regime). Bij 61 patiënten van de eerstelijnsbehandeling was de vastgestelde ORR 65,6% en was de DCR 86,9% volgens een onafhankelijke beoordeling. De mediane PFS was 12,0 maanden bij onafhankelijke beoordeling. De werkzaamheid was even hoog bij de groep patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen (N=68; ORR 57,4%; mediane PFS volgens onafhankelijke beoordeling na 8 maanden). De bijgewerkte mediane OS bij eerste- en tweedelijns was respectievelijk 31,7 en 23,6 maanden.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 is een gerandomiseerd, wereldwijd, open-label fase IIb onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF werd onderzocht bij patiënten met een plaatselijk gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de long (stadium IIIB of IV) met EGFR-mutaties als eerstelijnsbehandeling. Patiënten werden gescreend op de aanwezigheid van activerende EGFR-mutaties (Del 19 en/of L858R) met behulp van de TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen, Manchester Ltd. Patiënten (N=319) werden gerandomiseerd (1:1) naar GIOTRIF[®] 40 mg oraal een maal daags (N=160) of gefitinib 250 mg oraal een maal daags (N=159). Randomisatie was gestratificeerd volgens EGFR-mutatiestatus (Del 19; L858R) en aanwezigheid van hersenmetastasen (ja; nee).

Van de gerandomiseerde patiënten was 62% vrouwelijk, de mediane leeftijd was 63 jaar, 16% van de patiënten had hersenmetastasen, de voorafgaande ECOG-prestatiestatus was 0 (31%) of 1 (69%), 57% was Aziatisch en 43% was niet-Aziatisch. Patiënten hadden een tumorbiopsie met een EGFR-mutatie die geclassificeerd werd als exon 19-deletie (58%) of exon 21 L858R-substituties (42%).

De gezamenlijke primaire eindpunten waren PFS door onafhankelijke beoordeling en OS. Secundaire eindpunten waren ORR en DCR. GIOTRIF verbeterde de PFS en ORR significant bij patiënten die positief waren voor een EGFR-mutatie vergeleken met gefitinib. De resultaten voor de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 9.

Tabel 9: Resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. gefitinib (LUX-Lung 7) gebaseerd op de primaire analyse van augustus 2015

	GIOTRIF (N=160)	Gefitinib (N=159)	Hazard Ratio/ Odds Ratio (95% BI) p-waarde²
Mediane PFS (maanden), Algehele onderzoekspopulatie	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-maanden PFS-ratio	27%	15%	
24-maanden PFS-ratio	18%	8%	
Mediane OS (maanden)¹, Algehele onderzoekspopulatie	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66-1,12) 0,2580
In leven op 18 maanden	71%	67%	
In leven op 24 maanden	61%	51%	
Objectieve mate van respons (CR+PR)³	70%	56%	OR 1,87 (1,12-2,99) 0,0083

¹OS resultaten gebaseerd op de primaire OS-analyse van april 2016 bij een aantal van 109 (68,1%) en 117 (73,6%) gebeurtenissen in respectievelijk de GIOTRIF- en gefitinib-arm

²p-waarde voor PFS/OS gebaseerd op de gestratificeerde log-rank toets, p-waarde voor objectieve mate van respons gebaseerd op gestratificeerde logistische regressie

³CR=complete respons, PR=gedeeltelijke respons

De PFS hazard ratio bij patiënten met Del 19-mutaties en L858R-mutaties was respectievelijk 0,76 (95% BI [0,55-1,06]; p=0,1071), en 0,71 (95% BI [0,47-1,06]; p=0,0856) voor afatinib vs gefitinib.

GIOTRIF bij patiënten met NSCLC met plaveiselcelhistologie

De werkzaamheid en veiligheid van GIOTRIF als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met lokaal uitgebreid NSCLC met plaveiselcelhistologie is onderzocht in het internationale gerandomiseerde open-label fase III-onderzoek LUX-Lung 8. Patiënten die in het kader van de eerstelijnsbehandeling minstens 4 cycli van op platina gebaseerde chemotherapie hadden ondergaan, werden vervolgens 1:1 gerandomiseerd naar dagelijks GIOTRIF 40 mg of erlotinib 150 mg tot ziekteprogressie. De randomisatie was gestratificeerd naar ras (Oost-Aziatisch vs. niet Oost-Aziatisch). Het primaire eindpunt was PFS; OS was het belangrijkste secundaire eindpunt. Andere secundaire eindpunten waren ORR, DCR, verandering in tumoromvang en HRQoL.

Van de 795 gerandomiseerde patiënten was de meerderheid man (84%), blank (73%) en huidige of ex-roker (95%) en had 67% een ECOG-score van 1 en 33% een ECOG-score van 0 als uitgangswaarde voor de "performance status".

In vergelijking met erlotinib gaf GIOTRIF als tweedelijnsbehandeling een significante verbetering van de PFS en OS van patiënten met NSCLC met plaveiselcelhistologie. De resultaten voor de werkzaamheid ten tijde van de primaire analyse van de OS voor alle gerandomiseerde patiënten zijn samengevat in Figuur 2 en Tabel 10.

Tabel 10: De resultaten voor de werkzaamheid van GIOTRIF vs. erlotinib in LUX-Lung 8 op basis van de primaire analyse van de OS met betrekking tot alle gerandomiseerde patiënten

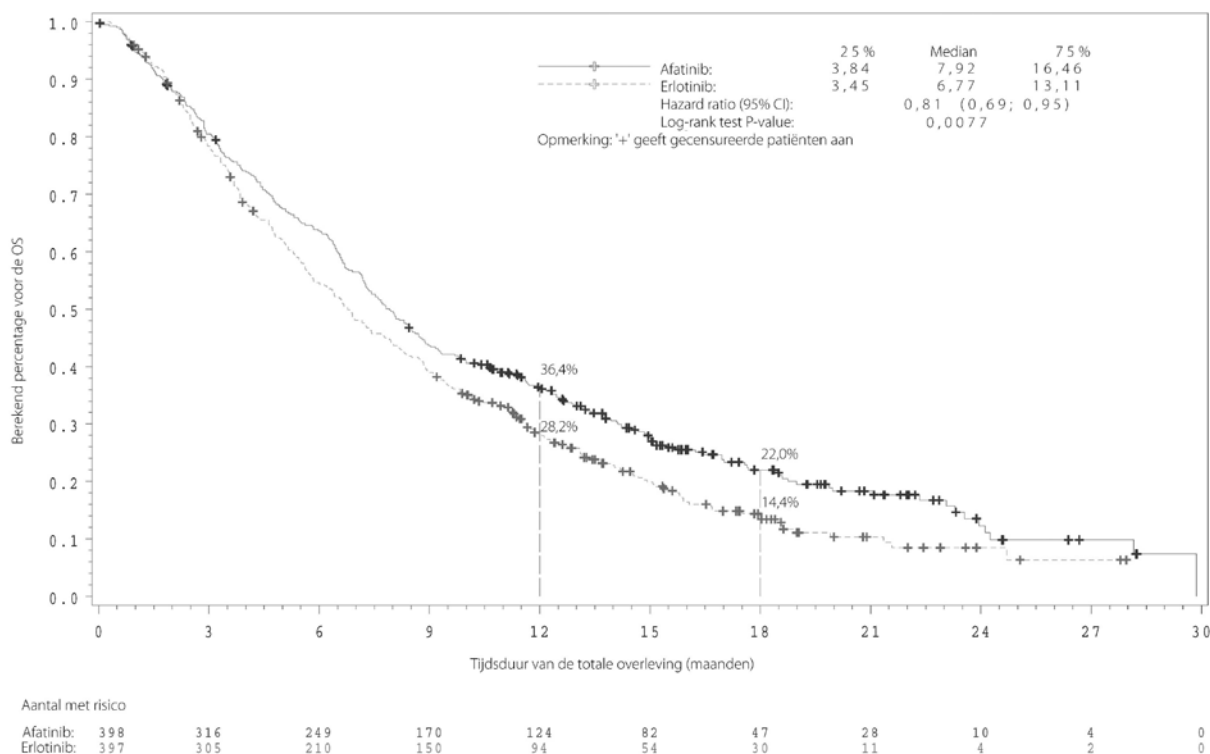
	GIOTRIF (N=398)	erlotinib (N=397)	Hazardratio/ Oddsratio (95% BI) p-waarde	p-waarde²
PFS				
Maanden (mediaan)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69-0,96)	0,0103
OS				
Maanden (mediaan)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69-0,95)	0,0077
In leven bij 12 maanden	36,4%	28,2%		
In leven bij 18 maanden	22,0%	14,4%		
Objectieve responspercentage (CR+PR)¹	5,5%	2,8%	OR 2,06 (0,98-4,32)	0,0551
Responsduur maanden (mediaan)	7,29	3,71		

¹CR=volledige respons; PR=partiële respons

²p-waarde voor PFS/OS op basis van een gestratificeerde logrank-toets; p-waarde voor het objectieve responspercentage op basis van logistische regressie

De hazard ratio voor totale overleving bij patiënten < 65 jaar was 0,68 (95% BI 0,55-0,85) en bij patiënten van 65 jaar en ouder 0,95 (95% BI 0,76-1,19).

Figuur 2: Kaplan-Meier-overlevingscurve voor de OS per behandelingsgroep in LUX-Lung 8



De betere PFS ging gepaard met een verbetering van aan de ziekte gerelateerde symptomen en verlenging van de tijd tot verslechtering (zie Tabel 11).

Tabel 11: Symptoomresultaten bij GIOTRIF vs. erlotinib in het LUX-Lung 8-onderzoek (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Hoest	Dyspneu	Pijn
% patiënten verbeterd ^{a, c}	43% vs. 35%; p=0,0294	51% vs. 44%; p=0,0605	40% vs. 39%; p=0,7752
Verlenging van de tijd tot verslechtering (maanden) ^{b, c}	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p=0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p=0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p=0,8690

^a waarden weergegeven voor GIOTRIF vs. erlotinib, p-waarde op basis van logistische regressie

^b p-waarde voor de tijd tot verslechtering op basis van een gestratificeerde logrank-toets

^c p-waarden zijn niet gecorrigeerd voor multiplicititeit

Bij EGFR-negatieve tumoren is de werkzaamheid niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dit geneesmiddel in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC-indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van GIOTRIF werden de maximale afatinibconcentraties (C_{max}) ongeveer 2 tot 5 uur na toediening waargenomen. De C_{max} en $AUC_{0-\infty}$ -waarden namen enigszins meer dan proportioneel toe in het dosisbereik van 20 mg tot 50 mg GIOTRIF. Systemische blootstelling aan afatinib wordt verminderd met 50% (C_{max}) en 39% ($AUC_{0-\infty}$), wanneer toediening plaatsvindt met een vetrijke maaltijd in vergelijking tot toediening in nuchtere staat. Gebaseerd op de farmacokinetische gegevens over de populatie uit klinische onderzoeken bij diverse tumortypen, werd een gemiddelde vermindering van 26% gezien in $AUC_{\tau,ss}$, wanneer voedsel werd genuttigd binnen drie uur voorafgaand aan of één uur na toediening van GIOTRIF. Daarom dient men ten minste drie uur voorafgaand aan en ten minste één uur na inname van GIOTRIF geen voedsel te nuttigen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Distributie

De binding van afatinib aan menselijke plasma-eiwitten is *in vitro* ongeveer 95%. Afatinib bindt eiwitten zowel niet-covalent (traditionele eiwitbinding) als covalent.

Biotransformatie

Enzymgekatalyseerde metabole reacties spelen een verwaarloosbare rol bij afatinib *in vivo*. Covalente bindingen aan eiwitten waren de belangrijkste circulerende metabolieten van afatinib.

Eliminatie

Bij mensen wordt afatinib voornamelijk via de ontlasting uitgescheiden. Na toediening van een orale oplossing van 15 mg afatinib, werd 85,4% van de dosis teruggevonden in de ontlasting en 4,3% in de urine. De moederverbinding afatinib maakte 88% van de teruggevonden dosis uit. Afatinib wordt geëlimineerd met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 37 uur. Steady-state plasmaconcentraties van afatinib werden dus bereikt na 8 dagen met meerdere doses afatinib, wat leidde tot een 2,77-voudige ($AUC_{0-\infty}$) en 2,11-voudige (C_{max}) accumulatie. Bij patiënten die langer dan 6 maanden behandeld werden met afatinib werd een terminale halfwaardetijd van 344 uur geschat.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Minder dan 5% van een enkelvoudige dosis afatinib wordt uitgescheiden via de nieren. Blootstelling aan afatinib bij proefpersonen met nierinsufficiëntie werd vergeleken met gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige dosis met 40 mg GIOTRIF. Proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (n=8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², volgens de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formule) hadden een blootstelling van 101% (C_{max}) en 122% (AUC_{0-tz}) in vergelijking met hun gezonde controles. Proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (n=8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², volgens de MDRD formule) hadden een blootstelling van 122% (C_{max}) en 150% (AUC_{0-tz}) in vergelijking met hun gezonde controles. Op basis van deze studie en farmacokinetische analyse van de populatie van data afkomstig uit klinische studies in diverse tumorsoorten wordt de conclusie getrokken dat aanpassingen van de startdosis bij patiënten met lichte (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), matige (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) of ernstige (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) nierinsufficiëntie niet noodzakelijk is, echter patiënten met ernstige insufficiëntie dienen gemonitord te worden (zie “Farmacokinetische analyse van de populatie bij specifieke populaties” hieronder en rubriek 4.2). GIOTRIF is niet onderzocht bij patiënten met eGFR <15 ml/min/1,73 m² of die gedialyseerd worden.

Leverinsufficiëntie

Afatinib wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal en de ontlasting. Patiënten met milde (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) leverinsufficiëntie hadden een vergelijkbare blootstelling in vergelijking met gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige dosis van 50 mg GIOTRIF. Dit komt overeen met de farmacokinetische gegevens over de populatie uit klinische onderzoeken bij diverse tumortypen, (zie “Farmacokinetische analyse van de populatie bij specifieke populaties” hieronder). Er lijkt geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van afatinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige (Child Pugh C) leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische analyse van de populatie bij specifieke populaties

Farmacokinetische analyse van de populatie werd uitgevoerd bij 927 kankerpatiënten (764 met NSCLC) die GIOTRIF als monotherapie kregen. Aanpassing van de startdosis werd bij geen van de volgende onderzochte covariabelen noodzakelijk geacht.

Leeftijd

Er werd geen significante invloed van leeftijd (spreiding: 28-87 jaar) gezien op de farmacokinetiek van afatinib.

Lichaamsgewicht

Plasmablootstelling (AUC_{τ,ss}) was verhoogd met 26% bij een patiënt van 42 kg (2,5-de percentiel) en verminderd met 22% bij een patiënt van 95 kg (97,5-de percentiel) in verhouding tot een patiënt van 62 kg (mediaan lichaamsgewicht van de patiënten in de totale patiëntenpopulatie).

Geslacht

Vrouwelijke patiënten hadden een 15% hogere plasmablootstelling (AUC_{τ,ss}, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht) dan mannelijke patiënten.

Etniciteit

Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie, met inbegrip van patiënten van Aziatische, blanke en negroïde afkomst, had etniciteit geen effect op de farmacokinetiek van afatinib. De gegevens over negroïde groepen waren beperkt.

Nierinsufficiëntie

De blootstelling aan afatinib nam matig toe bij verlaging van de creatinineklaring (CrCL, berekend volgens Cockcroft Gault), dat wil zeggen dat voor een patiënt met een CrCl van 60 ml/min of 30 ml/min de blootstelling ($AUC_{\tau,ss}$) aan afatinib toenam met respectievelijk 13 en 42%, en verminderde met respectievelijk 6 en 20% bij een patiënt met een CrCl van 90 ml/min of 120 ml/min, vergeleken met een patiënt met een CrCl van 79 ml/min (mediane CrCl van de patiënten in de totale geanalyseerde patiëntenpopulatie).

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie, zoals aangetoond door abnormale waarden bij leveronderzoek, bleek geen verband met enige significante verandering in de afatinibblootstelling. Er waren beperkte gegevens beschikbaar over matige en ernstige leverinsufficiëntie.

Andere kenmerken/intrinsieke factoren van de patiënten

Andere kenmerken/intrinsieke factoren van de patiënten die een significante invloed bleken te hebben op de afatinibblootstelling waren: ECOG-prestatiescore, lactaatdehydrogenase-gehaltes, alkalische fosfatase-gehaltes en totale eiwitten. De omvang van de individuele effecten van deze covariabelen werd niet als klinisch relevant beschouwd. Een voorgeschiedenis van roken, alcoholconsumptie (beperkte gegevens), of de aanwezigheid van levermetastasen had geen significante invloed op de farmacokinetiek van afatinib.

Overige informatie over geneesmiddeleninteracties

Interacties met geneesmiddelopnametransportsystemen

Uit *in vitro*-gegevens bleek dat interacties van geneesmiddelen met afatinib door remming van de OATB1B1-, OATP1B3-, OATP2B1-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, en OCT3-transporters onwaarschijnlijk zijn.

Interacties met cytochroom P450 (CYP-enzymen)

Bij de mens werd gevonden dat enzymgekataliseerde metabole reacties een verwaarloosbare rol spelen in het metabolisme van afatinib. Ongeveer 2% van de dosis afatinib werd omgezet door FMO3 en de CYP3A4-afhankelijke N-demethylering was te laag om kwantitatief aan te tonen. Afatinib is geen remmer of inductor van CYP-enzymen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel interacties vertoont met andere geneesmiddelen die CYP-enzymen regelen of door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

Effect van UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-remming op afatinib

Uit *in vitro*-gegevens bleek dat interacties van geneesmiddelen met afatinib door remming van UGT1A1 onwaarschijnlijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Orale toediening van enkelvoudige doses aan muizen en ratten gaf aan dat afatinib een laag risico op acute toxiciteit heeft. Bij onderzoeken naar herhaalde doses tot 26 weken bij ratten en 52 weken bij minivarkens werden voornamelijk effecten gezien op de huid (huidveranderingen, epitheliale atrofie en folliculitis bij ratten), het maagdarmsstelsel (diarree, maagerosie, epitheliale atrofie bij ratten en minivarkens) en de nieren (papillaire necrose bij ratten). Afhankelijk van de bevinding kwamen deze veranderingen voor bij blootstellingen onder, in het bereik van, of boven klinisch relevante niveaus. Bovendien kwam bij beide soorten door farmacodynamische oorzaken atrofie van het epitheel voor in verschillende organen.

Reproductietoxiciteit

Door hun werking kunnen alle geneesmiddelen die zijn gericht op EGFR, waaronder GIOTRIF, schade aan de foetus veroorzaken. Embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken met afatinib gaven geen aanwijzing op teratogeniteit. De respectievelijke totale systemische blootstelling (AUC) was ofwel licht verhoogd (2,2 keer bij ratten) of licht verlaagd (0,3 keer bij konijnen) in vergelijking tot de gehalten bij patiënten.

Radioactief gelabeld afatinib dat oraal aan ratten werd toegediend op dag 11 van lactatie werd uitgescheiden in de moedermelk van de moederdieren.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten tot de maximaal verdragen dosis toonde geen significante invloed op de vruchtbaarheid. De totale systemische blootstelling (AUC₀₋₂₄) bij mannelijke en vrouwelijke ratten viel in het bereik of was minder dan gezien bij patiënten (respectievelijk 1,3 keer en 0,51 keer).

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten tot de maximaal verdragen dosis toonde geen significante invloed op de pre-/postnatale ontwikkeling. De hoogste totale systemische blootstelling (AUC₀₋₂₄) bij vrouwelijke ratten was lager dan gezien bij patiënten (0,23 keer).

Fototoxiciteit

Een *in vitro* 3T3-onderzoek toonde aan dat afatinib mogelijk een risico op fototoxiciteit heeft.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniciteit van GIOTRIF uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

- Lactosemonohydraat
- Microkristallijne cellulose (E460)
- Watervrije colloïdale silica (E551)
- Crospovidon (type A)
- Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Titaniumdioxide (E171)
- Talk (E553b)
- Polysorbaat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 en 50 mg filmomhulde tabletten

- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Titaniumdioxide (E171)
- Talk (E553b)
- Polysorbaat 80 (E433)
- Indigokarmijn-aluminiumhydroxide (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking van PVC/PVDC. Elke blisterverpakking met 7 x 1 filmomhulde tabletten wordt met een zakje droogmiddel verpakt in een aluminium-gelamineerd buitenzakje. De verpakkingen bevatten 7 x 1, 14 x 1 of 28 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GIOTRIF 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2013

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 mei 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.