

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 20 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 118 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 30 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 176 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 40 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 235 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 50 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 294 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten
Weiße bis gelbliche runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T20“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten
Dunkelblaue runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T30“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten
Hellblaue runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T40“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten
Dunkelblaue ovale, bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „T50“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GIOTRIF® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von

- epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, *epidermal growth factor receptor*)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;
- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Giotrif® muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Giotrif® sollte der EGFR-Mutationsstatus vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich.

Dieses Arzneimittel soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme dieses Arzneimittels sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Behandlung mit Giotrif® soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt (siehe Tabelle 1 unten).

Dosiserhöhung

Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg/Tag im ersten Behandlungszyklus (21 Tage beim NSCLC mit positivem EGFR-Mutationsstatus bzw. 28 Tage beim NSCLC mit Plattenepithel-Histologie) gut vertragen (d.h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad > 1), kann eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg/Tag in Betracht gezogen werden. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstosis beträgt 50 mg.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Symptomatische Nebenwirkungen (z.B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion oder durch Absetzen von Giotrif®, wie in Tabelle 1 dargestellt, behandeln (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Tabelle 1:

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach CTCAE ^a	Empfohlene Dosierung	
Grad 1 oder Grad 2	Keine Unterbrechung ^b	Keine Dosisanpassung

Grad 2 (längerfristig ^c oder nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3	Unterbrechen bis Grad 0/1 ^b	Wiederaufnehmen mit Dosisreduktion in 10-mg-Schritten ^d
--	--	--

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b Bei Durchfall sollten umgehend Antidiarrhoika (z.B. Loperamid) eingenommen werden, deren Einnahme bei persistierendem Durchfall so lange fortgesetzt werden soll, bis die weichen Stühle abklingen.

^c Durchfall > 48 Stunden und/oder Hautausschlag > 7 Tage

^d Wenn der Patient 20 mg/Tag nicht verträgt, ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie mit Giotrif® zu erwägen.

Bei Auftreten akuter oder sich verstärken der respiratorischer Symptome ist an eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) zu denken und die Behandlung bis zur Abklärung zu unterbrechen. Bestätigt sich die Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung, muss Giotrif® abgesetzt und eine geeignete Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vergessene Dosis

Eine vergessene Dosis sollte noch am gleichen Tag eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als 8 Stunden, darf die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Behandlung mit P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren

Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d.h. der P-gp-Inhibitor sollte mit möglichst großem zeitlichem Abstand zu Giotrif® eingenommen werden. Das bedeutet vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden zu Giotrif® (für P-gp-Inhibitoren, die zweimal täglich eingenommen werden) oder 12 Stunden (für P-gp-Inhibitoren, die einmal täglich eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurde keine separate Studie zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit dieses Arzneimittels eigens bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird die Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion ist der Afatinib-Plasmaspiegel nicht signifikant verändert (siehe Abschnitt 5.2) und keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht und eine Behandlung wird bei

diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet NSCLC keinen relevanten Nutzen von Giotrif® bei Kindern und Jugendlichen. Daher wird eine Therapie mit diesem Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind unzerkaut im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Bei Patienten, die die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können sie in etwa 100 ml kohlensäurefreiem Trinkwasser aufgelöst werden. Hierzu sollen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird im Ganzen in das Wasser gegeben, ohne sie zuvor zu zerstoßen, und über bis zu 15 Minuten gelegentlich umgerührt, bis sie in ganz kleine Partikel zerfallen ist. Die Dispersion sollte umgehend getrunken werden. Das Glas sollte anschließend mit etwa 100 ml Wasser gespült und auch dieses Wasser getrunken werden. Die Dispersion kann auch über eine Magensonde gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus des Patienten muss mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Diarrhö

Bei mit Giotrif® behandelten Patienten wurde über Diarrhö berichtet, darunter schwere Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Eine Diarrhö kann zu Dehydratation (mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion) führen, was in seltenen Fällen zum Tode führte. Die Diarrhö trat in der Regel in den ersten 2 Behandlungswochen, eine Grad-3-Diarrhö meist in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Daher muss sie, insbesondere in den ersten 6 Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydratation und Antidiarrhoika behandelt werden. Dabei sollte die Dosis der eingesetzten Antidiarrhoika (z. B. Loperamid), falls erforderlich, bis auf die höchste empfohlene zugelassene Dosis gesteigert werden. Antidiarrhoika müssen für den Patienten schnell zugänglich sein, damit er bereits bei den ersten Anzeichen einer Diarrhö mit der Behandlung beginnen und diese fortsetzen kann, bis er für mindestens 12 Stunden keine weichen Stühle mehr hat. Bei schwerer Diarrhö kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Giotrif® zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung ganz abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Dehydrierte Patienten benötigen gegebenenfalls eine intravenöse Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr.

Unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut

Bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten wurde über Hautausschlag/Akne berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Hautausschlag ist im Allgemeinen ein leichter bis mittelschwerer erythematöser, akneartiger Ausschlag, der in sonnenexponierten Hautbereichen auftreten oder sich dort verstärken kann. Bei Exposition mit Sonnenlicht sind das Tragen von schützender Kleidung und die Anwendung eines Sonnenschutzmittels ratsam. Eine frühe Behandlung dermatologischer Reaktionen (zum Beispiel mit Hautpflegemitteln, Antibiotika) erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit Giotrif® fortgesetzt werden kann. Bei schweren Hautreaktionen können vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2), weitere therapeutische Interventionen oder die Überweisung an einen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung derartiger dermatologischer Reaktionen erforderlich werden.

Des Weiteren wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom. Bei Auftreten von schweren bullösen, blasenbildenden oder exfoliativen Erkrankungen muss die Therapie mit diesem Arzneimittel unterbrochen oder abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Weibliches Geschlecht, niedrigeres Körpergewicht und vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Frauen, Patienten mit niedrigerem Körpergewicht und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein erhöhter Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Dadurch steigt das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, Hautausschlag/Akne und Stomatitis. Es wird empfohlen, Patienten mit diesen Risikofaktoren engmaschig zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Es liegen Berichte vor über ILD und ILD-artige Nebenwirkungen (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf bei Patienten, die Giotrif® zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7 % der in allen klinischen Studien mit Giotrif® behandelten Patienten wurden ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben (darunter 0,5 % Patienten mit ILD-artigen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3). Giotrif® wurde nicht bei Patienten mit ILD in der Vorgeschichte untersucht.

Alle Patienten, bei denen pulmonale Symptome (Dyspnoe, Husten, Fieber) akut auftreten und/oder sich ohne erklärbare Ursache verstärken, müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Bis zur Abklärung dieser Symptome sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung, muss Giotrif® dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei weniger als 1 % der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten wurde eine zum Teil tödlich verlaufende Leberinsuffizienz beschrieben. Begleitfaktoren bei diesen Patienten waren vorbestehende Lebererkrankungen und/oder im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung stehende Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. In den Zulassungsstudien wurde bei 2,4 % (LUX-Lung 3) bzw. 1,6 % (LUX-Lung 8) der mit 40 mg/Tag behandelten Patienten mit normalen Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 beobachtet. In der LUX-Lung 3-Studie war der Anstieg der ALT/AST-Werte vom Grad 3 bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn um das 3,5-fache höher. In der LUX-Lung 8-Studie wurden bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn keine Anstiege der ALT/AST-Werte vom Grad 3 verzeichnet (siehe Abschnitt 4.8). Verschlechtert sich die Leberfunktion, muss die Therapie gegebenenfalls unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Kommt es während der Einnahme von Giotrif® zu einer schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion, muss die Behandlung beendet werden.

Keratitis

Patienten mit akuten oder sich verschlechternden Augenentzündungen, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenem Sehen, Augenschmerzen und/oder geröteten Augen müssen umgehend einem Augenarzt vorgestellt werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ulzerativen Keratitis, muss die Behandlung unterbrochen oder beendet werden. Die Diagnose einer Keratitis sollte Anlass für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung einer Therapiefortführung sein. Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit bekannter Keratitis in der Anamnese, ulzerativer Keratitis oder sehr trockenen Augen mit Vorsicht angewendet werden. Das Tragen von Kontaktlinsen ist ein weiterer Risikofaktor für Keratitis und Ulzerationen (siehe Abschnitt 4.8).

Linksventrikuläre Funktion

Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion durch die Hemmung von HER2 ist beschrieben. Die verfügbaren Daten aus klinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass dieses Arzneimittel Nebenwirkungen im Bereich der kardialen Kontraktilität hervorruft. Allerdings wurde dieses Arzneimittel nicht bei Patienten mit abnormer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) oder relevanten kardialen Vorerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die LVEF beeinflussen können, ist eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht zu ziehen. Ebenso ist bei Patienten, bei denen während der Behandlung relevante kardiale Befunde/Symptome auftreten, eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF in Betracht zu ziehen.



Patienten, deren Ejektionsfraktion unterhalb des Normbereichs liegt, sollten gegebenenfalls einem Kardiologen vorgestellt werden. Gleichzeitig sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen.

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein (P-gp)

Die gleichzeitige Behandlung mit starken P-gp-Induktoren kann die Afatinib-Plasmaspiegel verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimittel-transportersystemen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren und Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) auf Afatinib

In-vitro-Studien zeigten, dass Afatinib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist. Die Gabe des starken P-gp- und BCRP-Inhibitors Ritonavir (200 mg zweimal täglich für 3 Tage) 1 Stunde vor einer Giotrif®-Einzeldosis von 20 mg erhöhte die Afatinib-Plasmaspiegel um 48 % (Area under the curve, $AUC_{0-\infty}$) bzw. 39 % (maximale Plasmakonzentration C_{max}). Demgegenüber betrug die relative Bioverfügbarkeit von Afatinib bei Gabe von Ritonavir mit oder 6 Stunden nach 40 mg Giotrif® 119 % ($AUC_{0-\infty}$) und 104 % (C_{max}) bzw. 111 % ($AUC_{0-\infty}$) und 105 % (C_{max}). Entsprechend wird empfohlen, starke P-gp-Inhibitoren (wie unter anderem Ritonavir, Cyclosporin A, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Verapamil, Chinidin, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir und Amiodaron) zeitlich versetzt zu Giotrif® einzunehmen, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden oder 12 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von P-gp-Induktoren auf Afatinib

Die vorherige Behandlung mit Rifampicin (600 mg einmal täglich für 7 Tage), einem starken P-gp-Induktor, verringerte die Afatinib-Plasmaspiegel nach Gabe einer Giotrif®-Einzeldosis von 40 mg um 34 % ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 22 % (C_{max}). Starke P-gp-Induktoren (wie unter anderem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können die Afatinib-Plasmaspiegel verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Afatinib auf P-gp-Substrate

In-vitro-Daten zufolge ist Afatinib ein mäßiger Inhibitor von P-gp. Basierend auf den klinischen Daten gilt es jedoch als unwahrscheinlich, dass die Behandlung mit Giotrif® die Plasmakonzentrationen anderer P-gp-Substrate beeinflusst.

Wechselwirkungen mit BCRP

In-vitro-Studien zufolge ist Afatinib ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters. Afatinib kann die Bioverfügbarkeit oral angewendeter BCRP-Substrate (insbesondere Rosuvastatin und Sulfasalazin) erhöhen.

Einfluss von Nahrung auf Afatinib

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit mit Giotrif® hatte eine signifikante Reduktion der Afatinib-Exposition um 50 % (C_{max}) bzw. 39 % ($AUC_{0-\infty}$) zur Folge. Dieses Arzneimittel soll nicht gleichzeitig mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aus Vorsichtsgründen sind gebärfähige Frauen anzuweisen, während einer Behandlung mit Giotrif® eine Schwangerschaft zu vermeiden. Während und bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben alle Arzneimittel, die an EGFR binden, das Potenzial, gesundheitliche Schäden beim ungeborenen Kind zu verursachen. Tierexperimentelle Studien mit Afatinib ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien ergaben außerdem bis in einen maternal letalen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen traten nur im toxischen Dosisbereich auf. Die bei den Tieren gemessene systemische Exposition erreichte jedoch maximal die humantherapeutische Wirkstoffkonzentration (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Das Risiko für den Menschen ist daher nicht bekannt. Patientinnen, die Giotrif® während der Schwangerschaft anwenden oder während oder nach einer Behandlung mit Giotrif® schwanger werden, müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Afatinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage dieser Daten ist es wahrscheinlich, dass Afatinib beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit diesem Arzneimittel ist daher vom Stillen abzuraten.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen zu Afatinib durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden präklinischen toxikologischen Daten zeigten unter höheren Dosen eine Wirkung auf Reproduktionsorgane. Daher lässt sich nicht ausschließen, dass dieses Arzneimittel beim Menschen eine unerwünschte Wirkung auf die Fertilität hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Giotrif® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Be-

diene von Maschinen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wurde bei einigen Patienten über okuläre Nebenwirkungen (Konjunktivitis, trockenes Auge, Keratitis) berichtet (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Art der Nebenwirkungen war grundsätzlich mit dem EGFR-hemmenden Wirkmechanismus von Afatinib assoziiert. Eine Zusammenfassung aller Nebenwirkungen ist in Tabelle 2 angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut (siehe Abschnitt 4.4) sowie Stomatitis und Paronychie (siehe Tabellen 3 und 4). Insgesamt wurde durch eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2) die Inzidenz häufiger Nebenwirkungen vermindert.

Bei den mit Giotrif® 40 mg einmal täglich behandelten Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bei 57 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und bei 25 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 zu verzeichnen. 1,3 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und 3,8 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö, und 0 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und 2,0 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 aufgrund von Hautausschlag/Akne ab.

ILD-artige Nebenwirkungen traten bei 0,7 % der mit Afatinib behandelten Patienten auf. Es wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom. Jedoch gab es in diesen Fällen mögliche alternative Krankheitsursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 auf Seite 4 bietet einen Überblick über die Häufigkeit von Nebenwirkungen in allen Studien zu Giotrif®-Tagesdosen von 40 mg oder 50 mg als Monotherapie beim NSCLC.

Die folgenden Begriffe werden verwendet, um die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit anzugeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tabelle 3 auf Seite 4 bietet einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit Giotrif® behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 3-Studie bei mindestens 10 % der Patienten zu verzeichnen waren, nach National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)-Grad.

Abweichungen der Leberfunktionstests

Bei mit 40 mg Giotrif® behandelten Patienten wurden Leberenzymveränderungen

GIOTRIF® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie ¹	Zystitis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Dehydratation, Hypokaliämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Trockenes Auge	Keratitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Rhinorrhoe	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Stomatitis ² , Übelkeit Erbrechen	Dyspepsie, Cheilitis	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alaninaminotransferase(ALT)-Werte, Erhöhte Aspartataminotransferase(AST)-Werte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ³ , Akneiforme Dermatitis ⁴ , Pruritus ⁵ , Trockene Haut ⁶	Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Eingeschränkte Nierenfunktion/ Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	
Untersuchungen		Gewichtsverlust	

¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration³ Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis⁵ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus⁶ Umfasst trockene Haut, rissige Haut

Tabelle 3: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 3-Studie

	GIOTRIF® (40 mg/Tag) N = 229			Pemetrexed/Cisplatin N = 111		
NCI-CTC-Grad	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
verminderter Appetit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ausschlag ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiforme Dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Trockene Haut ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Untersuchungen						
Gewichtsverlust	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration³ Umfasst die Gruppe der MedDRA bevorzugten Begriffe zu Ausschlag⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis⁵ Umfasst trockene Haut, rissige Haut⁶ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus

beobachtet (wie zum Beispiel ein ALT- und AST-Anstieg), wobei diese meist vorübergehend waren und nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. ALT-Anstiege Grad 2 (> 2,5- bis 5,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) waren bei < 8 % der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten, Grad-3-Anstiege (> 5,0- bis 20,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) bei < 4 % der mit Giotrif® behandelten Patienten zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Web-site: www.bfarm.de anzuzeigen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tabelle 4 bietet einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit Giotrif® behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 8-Studie bei mindestens 10 % der Patienten zu verzeichnen waren, nach National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)-Grad.

Abweichungen der Leberfunktionstests

Bei mit 40 mg Giotrif® behandelten Patienten wurden Leberenzymveränderungen beobachtet (wie zum Beispiel ein ALT- und AST-Anstieg), wobei diese meist vorübergehend waren und nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. ALT-Anstiege Grad 2 waren bei 1 %, Grad-3-Anstiege bei 0,8 % der mit Giotrif® behandelten Patienten zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Symptome

Die höchsten Afatinib-Dosen, die in klinischen Studien der Phase I bei einer begrenzten Patientenzahl untersucht wurden, waren 160 mg einmal täglich für 3 Tage und 100 mg einmal täglich für 2 Wochen. Unter diesen Dosen wurden vorwiegend dermatologische (Ausschlag/Akne) und gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) beobachtet. Bei 2 gesunden Jugendlichen waren Überdosierungen infolge der Einnahme von jeweils 360 mg Afatinib (als Teil einer kombinierten Arzneimittel-einnahme) mit den unerwünschten Ereignissen Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Abdominalschmerz und Anstieg der Amylase (< 1,5-fache der Obergrenze des Normalbereichs) verbunden. Beide Patienten erholten sich von diesen unerwünschten Ereignissen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel. Bei Verdacht auf eine Überdosierung muss Giotrif® abgesetzt und eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Tabelle 4: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 8-Studie*

	GIOTRIF® (40 mg/Tag) N = 392			Erlotinib N = 395		
NCI-CTC-Grad	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
verminderter Appetit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Übelkeit	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ausschlag ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiforme Dermatitis ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Angabe der Häufigkeit der Patienten mit Nebenwirkungen jeder Ursache

¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion

² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration

³ Umfasst die Gruppe der MedDRA bevorzugten Begriffe zu Ausschlag

⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis

Sofern indiziert, kann noch nicht resorbierbares Afatinib durch Induktion von Erbrechen und Magenspülung eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE13

Wirkmechanismus

Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine aberrante ErbB-Signalgebung, getriggert durch Rezeptor-Mutationen und/oder -Amplifikation und/oder Überexpression von Rezeptor-Liganden, trägt zum malignen Phänotyp bei. Eine EGFR-Mutation definiert einen unterschiedlichen molekularen Subtyp des Lungenkarzinoms.

In nicht-klinischen Krankheitsmodellen mit einer Dysregulierung des ErbB-Signalweges blockiert Afatinib als Monotherapie effektiv die Signalgebung der ErbB-Rezeptoren und hemmt auf diese Weise das Tumorstromwachstum oder bewirkt eine Tumorrückbildung. NSCLC-Tumore mit häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen (Del 19, L858R) und mit verschiedenen weniger häufigen EGFR-Mutationen in Exon 18 (G719X) und Exon 21 (L861Q) sprechen im nicht-klinischen und klinischen Bereich besonders sensitiv auf eine Behandlung mit Afatinib an.

Afatinib zeigt *in vitro* bei mehreren NSCLC-Zelllinien und/oder *in vivo* bei Tumormodel-

len (Xenotransplantate oder transgene Modelle) auch noch bei mutierten EGFR-Isoformen mit bekannter Resistenz gegenüber den reversiblen EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib, wie zum Beispiel T790M oder T854A, eine signifikante Antitumor-Wirkung. Im klinischen Bereich wurde auch eine Wirkung auf Tumore mit der T790M-Mutation in Exon 20 gezeigt. Bei NSCLC-Tumoren mit Insertions-Mutationen in Exon 20 wurde eine begrenzte nicht-klinische und/oder klinische Wirksamkeit beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

GIOTRIF® bei Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen

LUX-Lung 3-Studie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Giotrif® als Firstline-Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) und positivem EGFR-Mutationsstatus wurde im Rahmen einer weltweiten, multizentrischen, randomisierten unverblindeten Phase-III-Studie untersucht. Die Patienten wurden mit einem auf einer Polymerasekettenreaktion (PCR) basierenden Verfahren (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd) auf 29 verschiedene EGFR-Mutationen untersucht und randomisiert im Verhältnis 2 : 1 Giotrif® 40 mg einmal täglich oder bis zu 6 Zyklen Pemetrexed/Cisplatin zugeteilt. Die randomisierten Patienten waren zu 65 % weiblich und hatten ein medianes Lebensalter von 61 Jahren und einen ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn von 0 (39 %) oder 1 (61 %). Sie waren zu 26 % „kaukasischer“ und zu 72 % asiatischer Abstammung. 89 % der Patienten hatten häufige EGFR-Mutationen (Del 19 oder L858R).

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) mittels unabhängiger Beurteilung; die sekundären Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (OS)

GIOTRIF® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS gemäß unabhängiger Beurteilung nach Behandlungsgruppe in der LUX-Lung 3-Studie (Gesamtpopulation)

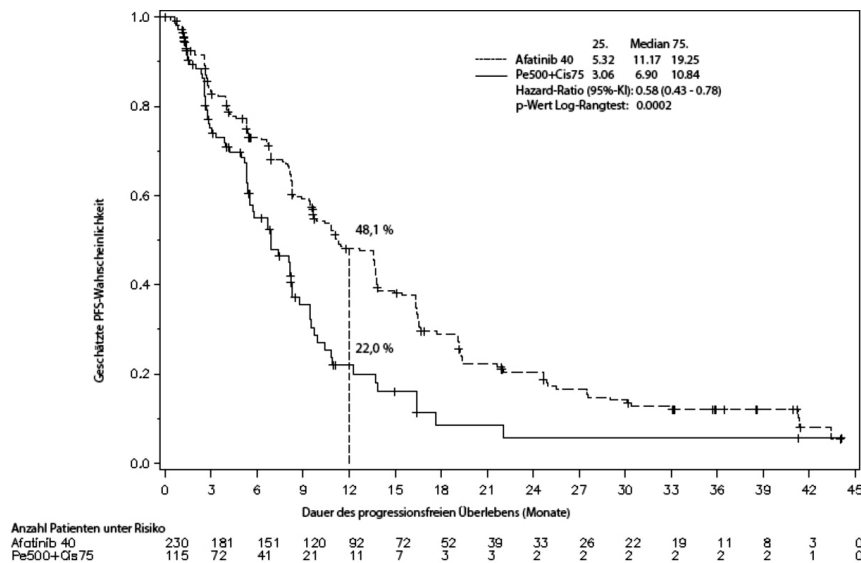


Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse zu Giotrif® vs. Pemetrexed/Cisplatin (LUX-Lung 3-Studie) oder Gemcitabin/Cisplatin (LUX-Lung 6-Studie) (unabhängige Beurteilung)

	LUX-Lung 3-Studie		LUX-Lung 6-Studie	
	GIOTRIF® (N = 230)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 115)	GIOTRIF® (N = 242)	Gemcitabin/ Cisplatin (N = 122)
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,58 (0,43 – 0,78)		0,28 (0,20 – 0,39)	
p-Wert ¹	0,0002		< 0,0001	
1-Jahres-PFS-Rate	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektive Ansprechrates (CR+PR) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds-Ratio (OR) (95 %-KI)	4,80 (2,89 – 8,08)		7,57 (4,52 – 12,68)	
p-Wert ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,88 (0,66 – 1,17)		0,93 (0,72 – 1,22)	
p-Wert ¹	0,3850		0,6137	

¹ p-Werte für PFS/OS mittels stratifizierten Log-Rangtests; p-Wert für objektive Ansprechrates mittels logistischer Regression

² CR = komplette Remission; PR = partielle Remission

und objektive Ansprechrates (ORR). Zum Zeitpunkt der Analyse am 14. Nov. 2013 war bei 176 Patienten (76,5 %) im Afatinib-Arm und bei 70 Patienten (60,9 %) im Chemotherapie-Arm ein Ereignis aufgetreten, das zur PFS-Analyse beitrug, d.h. Krankheitsprogression gemäß zentraler unabhängiger Beurteilung oder Tod. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Abbildung 1 sowie in der Tabelle 5 oben und in der Tabelle 6 auf Seite 7 wiedergegeben.

LUX-Lung 6-Studie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Giotrif® bei Patienten asiatischer Abstammung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasier-

tem Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB/IV und positivem EGFR-Mutationsstatus wurden in einer randomisierten, multi-zentrischen, unverbundenen Studie untersucht. Ähnlich wie in der LUX-Lung 3-Studie wurden Patienten mit nicht vorbehandeltem NSCLC mit dem TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd) auf EGFR-Mutationen untersucht. Die randomisierten Patienten waren zu 65 % weiblich, hatten ein medianes Lebensalter von 58 Jahren und waren alle asiatischer Abstammung. 89 % der Studienteilnehmer waren Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen.

Der primäre Endpunkt war das PFS gemäß zentraler unabhängiger Beurteilung; sekundäre Endpunkte waren OS und ORR.

In beiden Studien wurden bei den Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus mit Giotrif® signifikante Verbesserungen des PFS im Vergleich zur Chemotherapie nachgewiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Abbildung 1 (LUX-Lung 3-Studie) sowie in den Tabellen 5 und 6 (Studien LUX-Lung 3 und 6) zusammengefasst. Tabelle 6 auf Seite 7 zeigt die Ergebnisse in den Subgruppen der Patienten mit zwei häufigen EGFR-Mutationen – Del 19 und L858R.

In der vordefinierten Subgruppe der häufigen Mutationen (Del 19 und L858R kombiniert) für Giotrif® und Chemotherapie betrug das mediane PFS 13,6 Monate vs. 6,9 Monate (HR 0,48; 95 %-KI 0,35–0,66; p < 0,0001; N = 307) in der LUX-Lung 3-Studie bzw. 11,0 Monate vs. 5,6 Monate (HR 0,24; 95 %-KI 0,17–0,35; p < 0,0001; N = 324) in der LUX-Lung 6-Studie.

Der PFS-Vorteil war von einer Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und einer Verlängerung der Zeit bis zu deren Verschlechterung begleitet (siehe Tabelle 7 auf Seite 7). Die Mittelwerte über den zeitlichen Verlauf für die allgemeine Lebensqualität, den allgemeinen Gesundheitszustand sowie physische, Rollen-, kognitive, soziale und emotionale Funktionen waren unter Giotrif® signifikant besser.

LUX-Lung 2-Studie

Die LUX-Lung 2-Studie war eine einarmige Phase-II-Studie, bei der 129 EGFR-TKI-naive Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB oder IV und EGFR-Mutationen untersucht wurden. Die Patienten wurden im Rahmen der Firstline- (N = 61) oder Secondline-Therapie (N = 68), d.h. nach Versagen eines vorherigen Chemotherapie-Protokolls, untersucht. Bei 61 im Rahmen der Firstline-Therapie behandelten Patienten betrug die bestätigte ORR der unabhängigen Beurteilung zufolge 65,6 % und die DCR 86,9 %. Das mediane PFS betrug in der unabhängigen Beurteilung 12,0 Monate. Bei den Patienten, die eine vorherige Chemotherapie erhalten hatten, wurde eine vergleichbar hohe Wirksamkeit erreicht (N = 68; ORR: 57,4 %; Median des PFS gemäß unabhängiger Beurteilung: 8 Monate). Das aktualisierte mediane OS für die Firstline- und Secondline-Therapie betrug 31,7 Monate bzw. 23,6 Monate.

GIOTRIF® bei Patienten mit NSCLC mit Plattenepithel-Histologie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Giotrif® als Secondline-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie wurden in der randomisierten, unverbundenen globalen Phase-III-Studie LUX-LUNG 8 untersucht. Patienten, die mindestens 4 Zyklen einer Platin-basierten Therapie im Rahmen einer Firstline-Therapie erhielten, wurden anschließend randomisiert im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit täglich Giotrif® 40 mg oder mit Erlotinib 150 mg bis zur Progression zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach ethnischer Zugehörigkeit (Ostasiaten vs. Nicht-Ostasiaten) stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das PFS; das OS war der wichtigste

Tabelle 6: PFS- und OS-Wirksamkeitsergebnisse zu Giotrif® vs. Pemetrexed/Cisplatin (LUX-Lung 3-Studie) oder Gemcitabin/Cisplatin (LUX-Lung 6-Studie) in den vordefinierten Subgruppen der EGFR-Mutationen Del 19 und L858R (unabhängige Beurteilung)

	LUX-Lung 3-Studie		LUX-Lung 6-Studie	
	GIOTRIF® (N = 112)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 57)	GIOTRIF® (N = 124)	Gemcitabin/ Cisplatin (N = 62)
Del 19				
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,26 (0,17 – 0,42)		0,20 (0,13 – 0,33)	
p-Wert ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,54 (0,36 – 0,79)		0,64 (0,44 – 0,94)	
p-Wert ¹	0,0015		0,0229	
L858R				
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,75 (0,48 – 1,19)		0,31 (0,19 – 0,52)	
p-Wert ¹	0,2191		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	1,30 (0,80 – 2,11)		1,22 (0,81 – 1,83)	
p-Wert ¹	0,2919		0,3432	

¹ p-Werte für PFS/OS mittels stratifizierten Log-Rangtests

Tabelle 7: Ergebnisse für die Krankheitssymptome für Giotrif® vs. Chemotherapie in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3-Studie		
	Husten	Dyspnoe	Schmerzen
% der Patienten mit Verbesserung ^a	67 % vs. 60 %; p = 0,2133	65 % vs. 50 %; p = 0,0078	60 % vs. 48 %; p = 0,0427
Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{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-Studie		
	Husten	Dyspnoe	Schmerzen
% der Patienten mit Verbesserung ^a	76 % vs. 55 %; p = 0,0003	71 % vs. 48 %; p < 0,0001	65 % vs. 47 %; p = 0,0017
Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{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 Werte für Giotrif® vs. Chemotherapie, p-Wert mittels logistischer Regression

^b p-Wert für die Zeit bis zur Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rangtest

sekundäre Endpunkt. Andere sekundäre Endpunkte waren ORR, Krankheitskontrollrate (DCR), Veränderung der Tumorgroße und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL).

Von den 795 randomisierten Patienten waren die Mehrzahl Männer (84 %), „weiß“ (73 %), aktuelle oder frühere Raucher (95 %), mit einem ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn von 1 (67 %) oder 0 (33 %).

Die Secondline-Therapie mit Giotrif® verbesserte das PFS und OS der Patienten mit NSCLC mit Plattenepithel-Histologie im Vergleich zu Erlotinib signifikant. Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt der primären Analyse des OS für alle randomisierten Patienten sind in Abbildung 2 und Tabelle 8 auf Seite 8 zusammengefasst.

Die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben betrug bei Patienten < 65 Jahre 0,68

(95%-KI 0,55–0,85) und bei Patienten ≥ 65 Jahre 0,95 (95%-KI 0,76–1,19).

Der PFS-Vorteil war von einer Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und einer Verlängerung der Zeit bis zu deren Verschlechterung begleitet (siehe Tabelle 9 auf Seite 8).

Die Wirksamkeit bei EGFR-negativen Tumoren wurde nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Indikation NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die C_{max} von Afatinib wurde etwa 2 bis 5 Stunden nach oraler Gabe von Giotrif® gemessen. Die Werte für C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ steigen im Dosisbereich von 20 mg bis 50 mg Giotrif® leicht überproportional an. Die systemische Exposition mit Afatinib nimmt bei Einnahme zu einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt gegenüber einer Einnahme im Nüchternzustand um 50 % (C_{max}) bzw. 39 % ($AUC_{0-\infty}$) ab. Auf Grundlage der aus klinischen Studien zu unterschiedlichen Tumortypen erhaltenen populationspharmakokinetischen Daten nahm die $AUC_{0-\infty}$ im Mittel um 26 % ab, wenn innerhalb von 3 Stunden vor oder 1 Stunde nach Einnahme von Giotrif® Nahrung zugeführt wurde. Daher sollten Patienten mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme von Giotrif® keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Verteilung

In vitro bindet Afatinib zu etwa 95 % an menschliche Plasmaproteine. Afatinib bindet sowohl nicht-kovalent (übliche Proteinbindung) als auch kovalent an Proteine.

Biotransformation

Enzymatisch katalysierte metabolische Reaktionen spielen *in vivo* für Afatinib eine zu vernachlässigende Rolle. Die wichtigsten zirkulierenden Afatinib-Metaboliten waren kovalente Addukte an Proteinen.

Elimination

Afatinib wird beim Menschen vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Nach Gabe einer oralen Lösung mit 15 mg Afatinib wurden 85,4 % der Dosis im Stuhl und 4,3 % im Urin nachgewiesen. Dabei machte die Muttersubstanz Afatinib 88 % der nachgewiesenen Substanz aus. Afatinib wird mit einer effektiven Halbwertszeit von etwa 37 Stunden eliminiert. Demgemäß wurden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Afatinib nach mehrmaliger Afatinib-Gabe innerhalb von 8 Tagen erreicht und bewirkten eine Akkumulation um den Faktor 2,77 ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 2,11 (C_{max}). Für länger als 6 Monate mit Afatinib behandelte Patienten wurde eine terminale Halbwertszeit von 344 Stunden geschätzt.

GIOTRIF® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse zu Giotrif® vs. Erlotinib in der LUX-Lung 8-Studie auf Basis der primären Analyse des OS für alle randomisierten Patienten

	GIOTRIF® (N = 398)	Erlotinib (N = 397)	Hazard-Ratio/ Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert ²
Progressionsfreies Überleben (PFS) Monate (Median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69–0,96)	0,0103
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69–0,95)	0,0077
Nach 12 Monaten am Leben Nach 18 Monaten am Leben	36,4 % 22,0 %	28,2 % 14,4 %		
Objektive Ansprechrates (CR+PR)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98–4,32)	0,0551
Dauer des Ansprechens Monate (Median)	7,29	3,71		

¹ CR = komplette Remission; PR = partielle Remission

² p-Werte für PFS/OS mittels stratifizierten Log-Rangtests; p-Wert für objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate mittels logistischer Regression

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach Behandlungsgruppe in der LUX-Lung 8-Studie

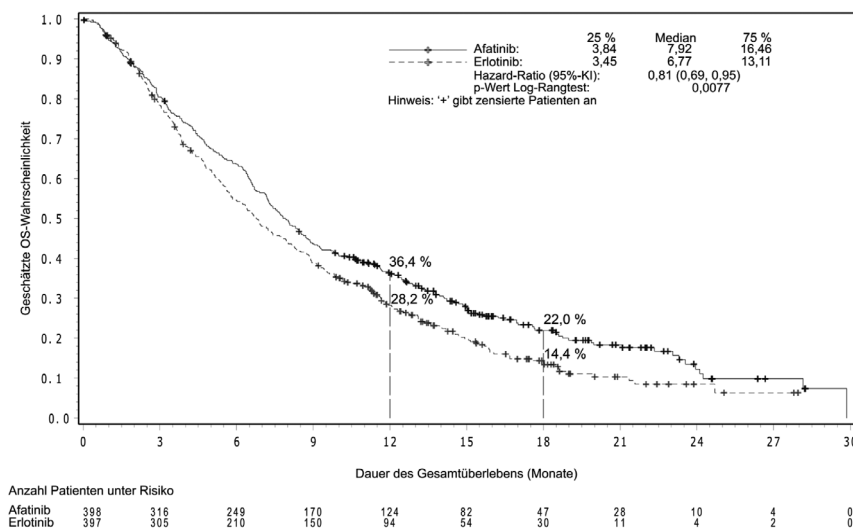


Tabelle 9: Ergebnisse für die Krankheitssymptome für Giotrif® vs. Erlotinib in der LUX-Lung 8-Studie (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Husten	Dyspnoe	Schmerzen
% der Patienten mit Verbesserung^{a,c}	43 % vs. 35 %; p = 0,0294	51 % vs. 44 %; p = 0,0605	40 % vs. 39 %; p = 0,7752
Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)^{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 Werte für Giotrif® vs. Erlotinib, p-Wert mittels logistischer Regression

^b p-Wert für die Zeit bis zur Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rangtest

^c p-Werte wurden nicht für Multiplizität adjustiert

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 5 % einer Afatinib-Einzeldosis werden über die Nieren ausgeschieden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Giotrif® eigens mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Daten aus klinischen Studien zu unterschiedlichen Tumortypen scheint bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich zu sein (siehe weiter unten „Populationspharmakokinetische Analyse zu besonderen Patientengruppen“ sowie Abschnitt 4.2).

populationspharmakokinetische Analyse zu besonderen Patientengruppen“ sowie Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Afatinib wird hauptsächlich über die Galle/den Stuhl ausgeschieden. Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittlerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion wiesen nach einer Giotrif®-Einzeldosis zu 50 mg eine vergleichbare Exposition auf wie gesunde Probanden. Dies steht im Einklang mit den populationspharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien zu verschiedenen Tumor-

typen (siehe weiter unten „Populationspharmakokinetische Analyse zu besonderen Patientengruppen“). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion scheint keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig zu sein (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Afatinib wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Populationspharmakokinetische Analyse zu besonderen Patientengruppen

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse zu 927 Krebspatienten vorgenommen (764 mit NSCLC), die Giotrif® als Monotherapie erhielten. Bei keiner der folgenden untersuchten Kovariablen wurde eine Anpassung der Anfangsdosis für notwendig erachtet.

Alter

Es wurde kein signifikanter Einfluss des Lebensalters (Spanne: 28–87 Jahre) auf die Pharmakokinetik von Afatinib beobachtet.

Körpergewicht

Im Vergleich zu einem Patienten mit 62 kg Körpergewicht (medianes Körpergewicht der Patienten der Gesamtpopulation) nahm die Plasmaexposition (AUC_{0-24h}) bei einem Patienten mit 42 kg Körpergewicht (2,5. Perzentile) um 26 % zu und bei einem Patienten mit 95 kg Körpergewicht (97,5. Perzentile) um 22 % ab.

Geschlecht

Weibliche Patienten wiesen um 15 % höhere Plasmaspiegel (AUC_{0-24h} , korrigiert für Körpergewicht) auf als männliche Patienten.

Ethnische Abstammung

Einer populationspharmakokinetischen Analyse zufolge, die Patienten aus asiatischen, weißen und schwarzen Ethnien einschloss, hatte die ethnische Abstammung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Afatinib. Für schwarze ethnische Gruppen lagen begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Der Afatinib-Plasmaspiegel nimmt bei einer Verringerung der Kreatinin-Clearance (CrCl, berechnet nach Cockcroft-Gault) mäßig zu: Im Vergleich zu Patienten mit einer CrCl von 79 ml/min (mediane CrCl bei den Patienten der untersuchten Gesamtpopulation) nimmt der Afatinib-Plasmaspiegel bei einem Patienten mit einer CrCl von 60 ml/min oder 30 ml/min (AUC_{0-24h}) um 13 % bzw. 42 % zu und bei einem Patienten mit einer CrCl von 90 ml/min oder 120 ml/min um 6 % bzw. 20 % ab.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (bestimmt anhand veränderter Leberwerte) wiesen keine relevante Veränderung der Afatinib-Plasmaspiegel auf. Für mittelgradige und schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion lagen begrenzte Daten vor.

Andere Patientenmerkmale/intrinsische Faktoren

Andere Patientenmerkmale/intrinsische Faktoren, für die ein relevanter Einfluss auf die Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet wurde, waren: ECOG-Performance-Status und Lac-



tatdehydrogenase-Spiegel, alkalischer Phosphatase-Spiegel und Gesamtprotein. Die individuellen Effektgrößen für diese Kovariablen wurden als nicht klinisch relevant bewertet. Raucheranamnese, Alkoholkonsum (begrenzte Daten) oder Vorliegen von Lebermetastasen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Afatinib.

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Transportsystemen der Arzneimittelaufnahme

In-vitro-Daten zufolge sind auf einer Hemmung der Transporter OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oder OCT3 beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

Wechselwirkungen mit Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen

Beim Menschen wurde beobachtet, dass enzymatische Reaktionen beim Afatinib-Metabolismus eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Etwa 2 % einer Afatinib-Dosis wurden durch FMO3 metabolisiert, und die CYP3A4-abhängige N-Demethylierung lag unterhalb der quantifizierbaren Nachweisgrenze. Afatinib hat weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss auf CYP-Enzyme. Wechselwirkungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln, welche CYP-Enzyme beeinflussen oder von diesen metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Einfluss einer Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) auf Afatinib

In-vitro-Daten zufolge sind auf einer UGT1A1-Hemmung beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einmalige orale Gabe an Mäuse und Ratten ergab eine geringe Akut-Toxizität von Afatinib. In Studien mit wiederholter oraler Gabe über bis zu 26 Wochen an Ratten oder bis zu 52 Wochen an Mischweinen waren die hauptsächlich betroffenen Organe die Haut (Veränderungen im Bereich der Dermis, Epithelatrophy und Follikulitis bei Ratten), der Gastrointestinaltrakt (Diarrhö, Magenerosionen, Epithelatrophy bei Ratten und Mischweinen) und die Nieren (Papillennekrose bei Ratten). Diese Veränderungen traten unterhalb, bei oder oberhalb der klinisch relevanten Exposition auf. Darüber hinaus wurde bei beiden Spezies in unterschiedlichen Organen eine pharmakodynamisch vermittelte Epithelatrophy beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Alle Arzneimittel, die an den EGFR binden, inklusive Giotrif® können aufgrund ihres Wirkmechanismus den Fötus schädigen. Die mit Afatinib durchgeführten Studien zur embryofötalen Entwicklung ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Dabei lag die jeweilige systemische Gesamtexposition (AUC) entweder etwas oberhalb (Faktor 2,2 bei Ratten) oder unterhalb (Faktor 0,3 bei Kaninchen) des humantherapeutischen Dosisbereichs.

Radioaktiv markiertes Afatinib, das am Tag 11 der Sägezeit oral gegeben wurde, wurde in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden.

Eine Fertilitätsstudie zu männlichen und weiblichen Ratten bis zur maximal verträglichen Dosis ergab keinen signifikanten Einfluss auf die Fertilität. Die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-24}) bei männlichen oder weiblichen Ratten lag im Bereich oder unterhalb der humantherapeutischen Exposition (Faktor 1,3 bzw. 0,51). Eine Studie an Ratten bis zur maximal verträglichen Dosis ergab keinen relevanten Einfluss auf die prä-/postnatale Entwicklung. Die höchste systemische Gesamtexposition (AUC_{0-24}) bei weiblichen Ratten lag unterhalb der bei Patienten beobachteten (Faktor 0,23).

Phototoxizität

Ein *In-vitro*-3T3-Test ergab, dass Afatinib ein phototoxisches Potenzial haben könnte.

Kanzerogenes Potenzial

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Afatinib durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)

GIOTRIF® 30, 40 und 50 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC. Jede Blisterpackung ist zusammen mit einem Beutel Trockenmittel in einem laminierten Aluminiumbeutel verpackt und enthält 7 × 1 Filmtablette. Packungsgrößen mit jeweils 7 × 1, 14 × 1 oder 28 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten

EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten

EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten

EU/1/13/879/007
EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten

EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt