

# Afatinib

Afatinib

#### COMPOSITION

**Afatinib Tablet:** Each film coated tablet contains Afatinib Dimaleate INN equivalent to Afatinib 40 mg.

#### CLINICAL PHARMACOLOGY

##### **Mechanism of Action**

Afatinib covalently binds to the kinase domains of EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), and HER4 (ErbB4) and irreversibly inhibits tyrosine kinase autophosphorylation, resulting in downregulation of ErbB signaling.

Afatinib demonstrated inhibition of autophosphorylation and *in vitro* proliferation of cell lines expressing wild-type EGFR or those expressing selected EGFR exon 19 deletion mutations or exon 21 L858R mutations, including some with a secondary T790M mutation, at Afatinib concentrations achieved, at least transiently, in patients. In addition, Afatinib inhibited *in vitro* proliferation of cell lines overexpressing HER2.

Treatment with Afatinib resulted in inhibition of tumor growth in nude mice implanted with tumors either overexpressing wild type EGFR or HER2 or in an EGFR L858R/T790M double mutant model.

#### Pharmacodynamics

##### **Cardiac Electrophysiology**

The effect of multiple doses of Afatinib (50 mg once daily) on the QTc interval was evaluated in an open-label, single-arm study in patients with relapsed or refractory solid tumors. No large changes in the mean QTc interval (i.e., >20 ms) were detected.

#### Pharmacokinetics

##### **Absorption and Distribution**

Following oral administration of Afatinib tablets, time to peak Afatinib plasma concentrations (T<sub>max</sub>) is 2 to 5 hours. Maximum concentration (C<sub>max</sub>) and area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC<sub>0-∞</sub>) values increased slightly more than dose proportional in the range of 20 to 50 mg. The geometric mean relative bioavailability of 20 mg Afatinib tablets was 92% as compared to an oral solution. *In vitro* binding of Afatinib to human plasma proteins is approximately 95%.

A high-fat meal decreased C<sub>max</sub> by 50% and AUC<sub>0-∞</sub> by 39% relative to the fasted condition.

##### **Metabolism and Elimination**

Covalent adducts to proteins are the major circulating metabolites of Afatinib and enzymatic metabolism of Afatinib is minimal.

In humans, excretion of Afatinib is primarily via the feces (85%) with 4% recovered in the urine following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]labeled Afatinib solution. The parent compound accounted for 88% of the recovered dose.

The elimination half-life of Afatinib is 37 hours after repeat dosing in cancer patients. Steady-state plasma concentrations are achieved within 8 days of repeat dosing of Afatinib resulting in an accumulation of 2.8-fold for AUC and 2.1-fold for C<sub>max</sub>.

##### **Specific populations**

**Renal Impairment:** The median trough Afatinib plasma concentrations in patients with mild (Clcr 60-89 mL/min) and moderate (Clcr 30-59 mL/min) renal impairment were 27% and 85% higher than those in patients with normal renal function (Clcr≥90 mL/min). Afatinib has not been studied in patients with severely impaired renal function (Clcr <30 mL/min).

**Hepatic Impairment:** Afatinib is eliminated mainly by biliary/fecal excretion. Mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment had no influence on the Afatinib exposure following a single dose of Afatinib. Subjects with severe (Child Pugh C) hepatic dysfunction have not been studied.

**Body Weight, Gender, Age, and Race:** Based on the population pharmacokinetic analysis, weight, gender, age, and race do not have a clinically important effect on exposure of Afatinib.

##### **Drug Interactions**

**Effect of P-gp Inhibitors and Inducers on Afatinib:** The effect of ritonavir dosing time relative to a single oral dose of Afatinib was evaluated in healthy subjects taking 40 mg of Afatinib alone as compared to those after ritonavir (200 mg twice daily for 3 days) co-administration at 6 hours after Afatinib administration. The relative bioavailability for AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub> of afatinib was 119% and 104% when co-administered with ritonavir, and 111% and 105% when ritonavir was administered 6 hours after taking Afatinib. In another study, when ritonavir (200 mg twice daily for 3 days) was administered 1 hour before a 20 mg single dose of Afatinib, exposure to afatinib increased by 48% for AUC<sub>0-∞</sub> and 39% for C<sub>max</sub>.

Pre-treatment with a potent inducer of P-gp, rifampicin (600 mg once daily for 7 days) decreased the plasma exposure to afatinib by 34% (AUC<sub>0-∞</sub>) and 22% (C<sub>max</sub>).

**P-glycoprotein (P-gp):** Based on *in vitro* data, afatinib is a substrate and an inhibitor of P-gp.

**Breast Cancer Resistance Protein (BCRP):** Based on *in vitro* data, afatinib is a substrate and an inhibitor of the transporter BCRP.

**Effect of CYP450 Enzyme Inducers and Inhibitors on Afatinib:** *In vitro* data indicated that drug-drug interactions with Afatinib due to inhibition or induction of CYP450 enzymes by concomitant medications are unlikely. The metabolites formed by CYP450-dependent reactions were approximately 9% of the total metabolic turnover in sandwich-cultured human hepatocytes. In humans, enzyme-catalyzed metabolic reactions play a negligible role for the metabolism of afatinib. Approximately 2% of the afatinib dose was metabolized by FMO3; the CYP3A4-dependent N-demethylation was not detected.

**Effect of Afatinib on CYP450 Enzymes:** Afatinib is not an inhibitor or an inducer of CYP450 enzymes (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, and 3A4) in cultured primary human hepatocytes. Therefore, afatinib is unlikely to affect the metabolism of other drugs that are substrates of CYP450 enzymes.

##### **INDICATIONS**

##### **EGFR Mutation-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer**

Afatinib is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test.

**Limitation of Use:** The safety and efficacy of Afatinib have not been established in patients whose tumors have other EGFR mutations.

##### **Previously Treated, Metastatic Squamous NSCLC**

Afatinib is indicated for the treatment of patients with metastatic squamous NSCLC progressing after platinum-based chemotherapy.

##### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

##### **Recommended Dose**

The recommended dose of Afatinib is 40 mg orally once daily until disease progression or no longer tolerated by the patient. Afatinib should be taken at least 1 hour before or 2 hours after a meal. Patient should not take a missed dose within 12 hours of the next dose.

##### **Dosage Modification**

*Withhold Afatinib for any drug-related adverse reactions of:*

- NCI CTCAE\* Grade 3 or higher
- Diarrhea of Grade 2 or higher persisting for 2 or more consecutive days while taking anti-diarrheal medication
- Cutaneous reactions of Grade 2 that are prolonged (lasting more than 7 days) or intolerable
- Renal dysfunction of Grade 2 or higher

Resume treatment when the adverse reaction fully resolves, returns to baseline, or improves to Grade 1. Reinstitute Afatinib at a reduced dose, i.e., 10 mg per day less than the dose at which the adverse reaction occurred.

*Permanently discontinue Afatinib for:*

- Life-threatening bullous, blistering, or exfoliative skin lesions

- Confirmed interstitial lung disease (ILD)
- Severe drug-induced hepatic impairment
- Persistent ulcerative keratitis
- Symptomatic left ventricular dysfunction
- Severe or intolerable adverse reaction occurring at a dose of 20 mg per day

##### **P-gp Inhibitors**

For patients who require therapy with a P-glycoprotein (P-gp) inhibitor, reduce Afatinib daily dose by 10 mg if not tolerated. Resume the previous dose after discontinuation of the P-gp inhibitor as tolerated.

##### **P-gp Inducers**

For patients who require chronic therapy with a P-gp inducer, increase Afatinib daily dose by 10 mg as tolerated. Resume the previous dose 2 to 3 days after discontinuation of the P-gp inducer.

##### **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

##### **Pregnancy**

Pregnancy Category D

##### **Risk Summary**

Based on its mechanism of action, Afatinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Afatinib was embryotoxic and, in animals with maternal toxicity, led to abortions at late gestational stages in rabbits at doses of 5 mg/kg (approximately 0.2 times the exposure by AUC at the recommended human dose of 40 mg daily) or greater. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

##### **Nursing Mothers**

It is not known whether Afatinib is present in human milk. Afatinib was present in the milk of lactating rats at concentrations 80-150 times higher than those found in plasma from 1 to 6 hours after administration. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Afatinib, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

##### **Pediatric Use**

Safety and effectiveness of Afatinib in pediatric patients have not been established.

##### **Geriatric Use**

Of the 3865 patients in the clinical studies of Afatinib, 32% of patients were 65 years and older, while 7% were 75 years and older. No overall differences in safety were observed between patients 65 years and over and younger patients. 39% of the 345 patients were 65 years of age or older and 4% were 75 years or older. No overall differences in effectiveness were observed between patients 65 years and older and younger patients.

##### **Females and Males of Reproductive Potential**

##### **Contraception**

##### **Females**

Counsel patients on pregnancy planning and prevention. Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with Afatinib, and for at least 2 weeks after the last dose of Afatinib. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking Afatinib.

##### **Renal Impairment**

Afatinib has not been studied in patients with severely impaired renal function (Creatinine clearance [Clcr] <30 mL/min). Adjustments to the starting dose of Afatinib are not considered necessary in patients with mild (Clcr 60-89 mL/min) renal impairment. Closely monitor patients with moderate (Clcr 30-59 mL/min) to severe (Clcr <30 mL/min) renal impairment and adjust Afatinib dose if not tolerated.

##### **Hepatic Impairment**

Afatinib has not been studied in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment. Adjustments to the starting dose of Afatinib are not considered necessary in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment. Closely monitor patients with severe hepatic impairment and adjust Afatinib dose if not tolerated.

##### **OVERDOSAGE**

Overdose was reported in 2 healthy adolescents each of whom ingested 360 mg of Afatinib (as part of a mixed-drug ingestion) resulting in nausea, vomiting, asthenia, dizziness, headache, abdominal pain, and elevated amylase (<1.5 times upper limit of normal [ULN]). Both subjects recovered.

##### **CONTRAINDICATIONS**

None

##### **WARNINGS AND PRECAUTIONS**

**Diarrhea:** Diarrhea may result in dehydration and renal failure. Withhold Afatinib for severe and prolonged diarrhea not responsive to antidiarrheal agents.

**Bullous and Exfoliative Skin Disorders:** Severe bullous, blistering, and exfoliating lesions occurred in 0.15% of patients. Discontinue for life-threatening cutaneous reactions. Withhold Afatinib for severe and prolonged cutaneous reactions.

**Interstitial lung disease (ILD):** Occurs in 1.5% of patients. Withhold Afatinib for acute onset or worsening of pulmonary symptoms. Discontinue Afatinib if ILD is diagnosed.

**Hepatic toxicity:** Fatal hepatic impairment occurs in 0.18% of patients. Monitor with periodic liver testing. Withhold or discontinue Afatinib for severe or worsening liver tests.

**Keratitis:** Occurs in 0.8% of patients. Withhold Afatinib for keratitis evaluation. Withhold or discontinue Afatinib for confirmed ulcerative keratitis.

**Embryofetal toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of the potential hazard to the fetus and to use highly effective contraception.

##### **ADVERSE EFFECT**

Most common adverse reactions (≥20%) are diarrhea, rash/dermatitis acneiform, stomatitis, paronychia, dry skin, decreased appetite, pruritus.

##### **DRUG INTERACTION**

##### **Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inhibitors and Inducers**

Oral administration of a P-gp inhibitor (Ritonavir at 200 mg twice daily) 1 hour before administration of Afatinib increased systemic exposure to Afatinib by 48%. There was no change in Afatinib exposure when Ritonavir was administered simultaneously with or 6 hours after Afatinib. Concomitant taking of P-gp inhibitors (including but not limited to Ritonavir, Cyclosporine A, Ketoconazole, Itraconazole, Erythromycin, Verapamil, Quinidine, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir, and Amiodarone) with Afatinib can increase exposure to Afatinib.

Co-administration with oral dose of a P-gp inducer (Rifampicin at 600 mg once daily for 7 days) decreased exposure to Afatinib by 34%. Concomitant taking of P-gp inducers (including but not limited to Rifampicin, Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, and St. John’s wort) with Afatinib can decrease exposure to Afatinib.

##### **PHARMACEUTICAL INFORMATION**

##### **Storage Condition**

Store below 30°C, dry place and away from light. Keep out of the reach of children.

##### **Presentation & Packaging**

**Afatin Tablet:** Each commercial box contains 15 tablets in HDPE pot.

Manufactured By  

**BEACON**<sup>®</sup>  
*Pharmaceuticals Limited*  
 Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF30901

# আফাটিনিব

আফাটিনিব

##### **উপাদানঃ**

*অফাটিন ট্যাবলেটঃ* প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে আফাটিনিব ডাইম্যালিটেট আইএনএন যা ৪০ মিলিগ্রাম আফাটিনিব এর সমতুল্য।

##### **নির্দেশনাঃ**

**EGFR মিউটেশন পজিটিভ, মেটাষ্ট্যাটিক নন-স্মল সেল (non small cell) ফুসফুস ক্যান্সার:** আফাটিনিব EGFR মিউটেশন পজিটিভ, মেটাষ্ট্যাটিক নন-স্মল সেল (non small cell) ফুসফুস ক্যান্সার রোগী যাদের axon-19 Deletion ev axon-21 (L858R) substitution mutation হয় তাদের চিকিৎসায় first line এ নির্দেশিত। যাদের টিউমার ইজিএফআর (EGFR) মিউটেশন নয়, সেই ধরনের রোগীর ক্ষেত্রে আফাটিনিব ব্যবহার নির্দেশিত নয়।

**মেটাষ্ট্যাটিক স্কোয়ামস (Squamous cell) ফুসফুস ক্যান্সার:** আফাটিনিব স্কোয়ামস সেল ক্যান্সার রোগী যাদের পূর্বে প্রাটিনাম বেজুড কেমোথেরাপি দেওয়া হয়েছে, তাদের ক্ষেত্রে নির্দেশিত।

##### **সেবনমাত্রা ও বিধিঃ**

প্রতিদিন নির্দিষ্ট সময়ে ৪০ মিলিগ্রাম আফাটিনিব গ্রহণ করতে হবে এবং কমপক্ষে বাধ্য গ্রহণের ১ ঘণ্টা পূর্বে অথবা ২ ঘণ্টা পরে সেবন করতে হবে। আফাটিনিব রোগীর অসহনীয়তা বা রোগের মাত্রা বৃদ্ধির পূর্ব পর্যন্ত ব্যবহার করা যেতে পারে। মিন্ড ডোজ পরবর্তী ডোজের ১২ ঘণ্টার মধ্যে গ্রহণ করা যাবেনা।

##### **নির্দিষ্ট জনসংখ্যার উপর ব্যবহারঃ**

**পর্জন্যস্থা স্তন্যদানকালীন ব্যবহারঃ** প্রেগন্যান্সি (Pregnency) স্ট্যাটাস-ডি। আফাটিনিব মাতৃদুগ্ধে নিষ্সৃত হতে পারে। স্তন্যদানকালীন সময়ে ব্যবহারে স্তন্যাব্য খুঁকি মাথায় গ্রহেণ ব্যবহার করতে হবে।

**শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ** শিশু রোগীদের ক্ষেত্রে আফাটিনিব এর নিরাপদ ও কার্যকরী ব্যবহার এখনও প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

**কিডনি রোগীর ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ** গুরুতর কিডনী রোগীদের ক্ষেত্রে (ক্রিয়েটিনিন ক্লিয়ারেন্স [CLCr <30 ml/min) আফাটিনিব নিয়ে গবেধনা করা হয়নি। স্বল্পমাত্রার কিডনী রোগীদের ক্ষেত্রে (ক্রিয়েটিনিন ক্লিয়ারেন্স [CLCr= 30-60 ml/min) আফাটিনিব এর কোন মাত্রা পরিবর্তনের প্রয়োজন নেই। মাথারি থেকে গুরুতর কিডনি রোগীদের আফাটিনিব ব্যবহার করলে সর্বময়ম পর্যবেক্ষণে রাখতে হবে।

**শিশুর রোগীর ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ** গুরুতর লিভার সমস্যা রোগীদের ক্ষেত্রে (child pugh C) আফাটিনিব এর ব্যবহার পরীক্ষা করা হয়নি। কম (child pugh A) এবং মাঝারি (child pugh B) মাত্রার লিভার সমস্যা রোগীদের ক্ষেত্রে কোন ডোজ পরিবর্তনের প্রয়োজন নেই। এই ধরনের রোগীদের ক্ষেত্রে নিবীড় পরিণর্হার মধ্যে রাখতে হবে।

##### **প্রতিনির্দেশনাঃ**

##### **নাই**

##### **সতর্কতা ও সাবধানতাঃ**

**ডায়রিয়াঃ** আফাটিনিব ব্যবহারের ফলে রোগীর ডায়রিয়া হতে পারে। ডায়রিয়ার ফলে পানি শূন্যতা ও কিডনী'র সমস্যা হতে পারে। এরকম অবস্থায় আফাটিনিব সতর্কতার সাথে ব্যবহার করতে হবে। এটি-ডায়রিয়া গুহুধ যদি কার্যকর না হয়, ডায়রিয়া রোগীর ক্ষেত্রে আফাটিনিব ব্যবহার সাময়িক বন্ধ রাখতে হবে।

**ত্বকের গ্ৰন্থাঃ** আফাটিনিব ব্যবহারের ফলে ত্বকে অত্যধিক মাত্রার দীর্ঘ মেয়াদী বিক্রিয়া দেখা নিলে আফাটিনিব ব্যবহার সাময়িক বন্ধ রাখতে হবে। কিন্তু গুহুধের বিক্রিয়ায় মৃত্যুবুঝি থাকলে আফাটিনিব ব্যবহার পুরোপুরি বন্ধ করতে হবে।

**ইন্টারস্ট্যান্স Lung Disease (ILD) ঃ** আফাটিনিব ব্যবহারে ফুসফুসে সাময়িক সমস্যা দেখা দিলে গুুধ ব্যবহার সাময়িকভাবে বন্ধ করতে হবে। কিন্তু পরীক্ষায় আইএলডি (ILD) নিশ্চিত হলে আফাটিনিব ব্যবহার পুরোপুরি বন্ধ করতে হবে।

**হেপাটিক টক্সিসিটিঃ** নিয়মিত পর্যবেক্ষনের মধ্যে রাখতে হবে। যদি অত্যধিক মাত্রায় সমস্যা দেখা দেয় তাহলে আফাটিনিবের ব্যবহার বন্ধ করতে হবে। এক্ষেত্রে নিয়মিত বিরতিতে লিভার পরীক্ষা করা জরুরি।

##### **পার্শ্বক্রিয়াক্রিয়াঃ**

আফাটিনিব ব্যবহারের ফলে বিভিন্ন রকম পাঞ্চক্রিয়াক্রিয়া দেখা যায়। যেমনঃ

- ডায়রিয়া
- ত্বকে লালাচে হয়ে যাওয়া
- পাকস্থলির ইনফেকশন
- শুক্ক ত্বক
- সুখাম্বাদা
- চুলকানি ইত্যাদি।

##### **সত্বেক্ষণঃ**

সত্বেক্ষণ করুন ৩০° সে. তাপমাত্রার নিচে, শুষ্ক স্থান এবং আলো থেকে দূরে, শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

##### **সরবরাহঃ**

*অফাটিন ট্যাবলেটঃ* প্রতিটি বানিজ্যিক মোড়কে আছে ১৫ টি ট্যাবলেট এইচডিপিই পটে।

*বিস্তারিত ইংরেজী অংশে দেখুন*

প্রস্তুতকারক  
**বীকন ফার্মাসিউটিক্যাল্‌স্‌ লিমিটেড**  
 ডালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ

LF30901

Width 242 mm Length 480 mm