



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8303

BUENOS AIRES, 09 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008319-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GIOTRIF / AFATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE AFATINIB (DIMALEATO) 20 mg - 30 mg - 40 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 57.296.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8303

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 399 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GIOTRIF / AFATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE AFATINIB (DIMALEATO) 20 mg - 30 mg - 40 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 57.296 y Disposición N° 7055/13, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, cuyos textos constan de fojas 290 a 315, 323 a 348 y 356 a 381, para los prospectos y de fojas 316 a 322, 349 a 355 y 382 a 388, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8303

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7055/13 los prospectos autorizados por las fojas 290 a 315 y la información para el paciente autorizada por las fojas 316 a 322, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.296 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008319-14-4

DISPOSICIÓN N°

8303

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° ~~8303~~ a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.296 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: GIOTRIF / AFATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE AFATINIB (DIMALEATO) 20 mg - 30 mg - 40 mg - 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7055/13.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018295-12-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7055/13.-	Prospectos de fs. 290 a 315, 323 a 348 y 356 a 381, corresponde desglosar de fs. 290 a 315. Información para el paciente de fs. 316 a 322, 349 a 355 y 382 a 388, corresponde desglosar de fs. 316 a 322.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Titular del Certificado de Autorización N° 57.296 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....^{09 DIC 2014}

Expediente N° 1-0047-0000-008319-14-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8303

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

o

INFORMACION AL PACIENTE**GIOTRIF®*****AFATINIB****Comprimidos recubiertos**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

Concentración 20 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib

20 mg,

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80.

Concentración 30 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib

30 mg,

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

Concentración 40 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib

40 mg,

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

Concentración 50 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib

50 mg,

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se



trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. Qué es GIOTRIF y para qué se utiliza

GIOTRIF es un medicamento que contiene el principio activo afatinib. Funciona bloqueando la actividad de un grupo de proteínas llamada familia ErbB (incluyendo el EGFR [Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 y ErbB4). Estas proteínas intervienen en el crecimiento y la propagación de las células cancerosas, y pueden verse afectadas por cambios (mutaciones) en los genes que las producen. Al bloquear la actividad de estas proteínas, este medicamento puede inhibir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

Este medicamento se utiliza por sí solo para tratar a pacientes adultos con un tipo específico de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico) que se caracteriza por un cambio (mutación) en el gen para el EGFR. Le pueden recetar GIOTRIF como su primer tratamiento o si la quimioterapia previa ha sido insuficiente.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar GIOTRIF

No tome GIOTRIF

- si es alérgico a afatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

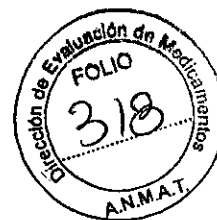
Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento:

- si es usted mujer, pesa menos de 50 kg o tiene problemas de riñón. Si alguno de estos criterios le aplica a usted, su médico le puede someter a un seguimiento más estrecho ya que los efectos adversos pueden ser más intensos. El tratamiento con este medicamento no está recomendado si tiene una enfermedad del riñón grave.
- si tiene antecedentes de inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial).
- si tiene problemas en el hígado. Puede que su médico le realice análisis del hígado. El tratamiento con este medicamento no está recomendado si tiene una enfermedad grave del hígado.
- si tiene antecedentes de alteraciones en los ojos como un problema grave de ojos secos, inflamación de la capa transparente de la parte delantera del ojo (córnea) o úlceras en la parte exterior del ojo, o si usted utiliza lentes de contacto.
- si tiene antecedentes de problemas de corazón. Su médico le puede someter a un seguimiento más estrecho.

Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento:

- si tiene diarrea. Es importante iniciar el tratamiento a los primeros síntomas de diarrea.
- si le aparece una erupción en la piel. Es importante iniciar lo antes posible el tratamiento del sarpullido.
- si nota nuevos síntomas o un empeoramiento repentino de la dificultad para respirar acompañado posiblemente de tos o fiebre. Se podría tratar de síntomas de una inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial) que puede poner en peligro su vida.
- si presenta un empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, aumento del lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz. Puede necesitar tratamiento urgente.

**Niños y adolescentes**

GIOTRIF no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. No administrar este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

Toma de GIOTRIF con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos plantas medicinales y medicamentos adquiridos sin receta.

En particular, los medicamentos siguientes, si se toman antes de GIOTRIF, pueden aumentar los niveles de GIOTRIF en la sangre y por lo tanto el riesgo de efectos adversos. Por lo tanto, estos medicamentos deben tomarse dejando el máximo de tiempo posible respecto a la toma de GIOTRIF. Esto quiere decir dejar preferentemente un espacio de 6 horas (para medicamentos que se toman dos veces al día) o de 12 horas (para medicamentos que se toman una vez al día) respecto a la toma de GIOTRIF:

- Ritonavir, ketoconazol (excepto en champú), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir-utilizados para tratar diferentes tipos de infecciones.
- Verapamilo, quinidina, amiodarona-utilizados para tratar enfermedades del corazón.
- Ciclosporina A, tacrolimus-medicamentos que afectan al sistema inmunitario.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de GIOTRIF:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital-utilizados para tratar las convulsiones.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.
- Rifampicina, un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis.

Pregunte a su médico si no está seguro de cuándo tomar estos medicamentos.

GIOTRIF puede aumentar los niveles en la sangre de otros medicamentos incluyendo los siguientes medicamentos:

- Sulfasalazina, utilizada para tratar inflamación/infección.
- Rosuvastatina, utilizada para disminuir el colesterol.

Informe a su médico antes de tomar estos medicamentos junto con GIOTRIF.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe evitar quedarse embarazada mientras tome este medicamento. Si pudiera quedar embarazada debe utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 1 mes tras la toma de la última dosis de este medicamento. Esto se debe a que puede existir un riesgo de daño al feto.

Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, debe informar inmediatamente a su médico. Su médico decidirá con usted si debe continuar el tratamiento o no.

Debe pedir consejo a su médico si planea quedarse embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento, ya que puede que su cuerpo no haya eliminado completamente este medicamento.

Lactancia

No debe dar el pecho a su bebé mientras toma este medicamento, ya que no se puede descartar un riesgo para el lactante.

Conducción y uso de máquinas

Si nota síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a la vista (por ejemplo, enrojecimiento y/o irritación del ojo, ojo seco, ojos llorosos, sensibilidad a la luz) o a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzca ni utilice máquinas hasta la desaparición de los efectos adversos.

GIOTRIF contiene lactosa

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar GIOTRIF

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Posología

La dosis recomendada es 40 mg cada día.

Su médico puede ajustar (aumentar o disminuir) su dosis en función de cómo de bien tolere este medicamento.

Cuándo tomar GIOTRIF

- Es importante que tome este medicamento sin alimentos.
- No se deben consumir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de la toma de Giotrif.
- Tome este medicamento una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día. Esto hace que sea más fácil recordar la toma del medicamento.
- No rompa, mastique ni triture el comprimido.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua sin gas.

GIOTRIF se tiene que tomar por la boca. Si tiene problemas para tragar el comprimido, disuélvalo en un vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos. Eche el comprimido en el agua sin tritularlo y remueva el agua de vez en cuando durante unos 15 minutos hasta que el comprimido se haya disuelto en partículas muy pequeñas. Beba el líquido inmediatamente. Para asegurar que se ha tomado todo el medicamento, llene el vaso nuevamente con agua y bébala.

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

Si no es capaz de tragar y tiene una sonda gástrica, su médico le puede sugerir que el medicamento se le sea administrado a través de la sonda.

Si toma más GIOTRIF del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico. Puede experimentar efectos adversos más intensos y su médico puede interrumpir el tratamiento y administrale un tratamiento de soporte.

Si olvidó tomar GIOTRIF

- Si su próxima toma es dentro de más de 8 horas, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si su próxima toma es dentro de las siguientes 8 horas, salte la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe tomando sus comprimidos como siempre.

No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez en lugar de uno) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con GIOTRIF

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo primero con su médico. Es importante que tome este medicamento cada día, mientras su médico se lo recete. Si no toma este medicamento como le ha recetado su médico, su cáncer puede volver a crecer.

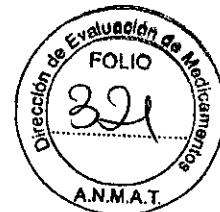
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, GIOTRIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves. En algunos casos el médico tendrá que interrumpir el tratamiento y disminuir su dosis o parar el tratamiento:

- **Diarrea** (muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).
La diarrea que dura más de 2 días o una diarrea grave puede dar lugar a pérdida de líquidos (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), niveles bajos de potasio en sangre (frecuente) y un empeoramiento de la función renal (frecuente). La diarrea puede tratarse. En cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea beba mucho líquido. Informe inmediatamente a su médico e inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico adecuado. Debe tener a mano un antidiarreico antes de iniciar el tratamiento con GIOTRIF.
- **Erupción en la piel** (muy frecuente).
Es importante iniciar cuanto antes el tratamiento de la erupción. Informe a su médico en cuanto aparezca una erupción. Si el tratamiento de la erupción no funciona y la erupción empeora (por ejemplo, si su piel se descama o aparecen ampollas) debe informar inmediatamente a su médico, ya que su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con GIOTRIF. La erupción puede aparecer o empeorar en zonas del cuerpo expuestas al sol. Se recomienda utilizar ropa adecuada y un protector solar como medidas de protección frente al



sol.

- **Inflamación de los pulmones** (poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) denominada “enfermedad pulmonar intersticial”. Informe inmediatamente a su médico si nota síntomas o un empeoramiento de la dificultad para respirar posiblemente con tos o fiebre. Su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con GIOTRIF.
- **Irritación o inflamación de los ojos**
La irritación o inflamación de los ojos puede ocurrir (conjuntivitis/queratoconjuntivitis ocurre frecuentemente y la queratitis de forma poco frecuente). Informe a su médico si experimenta una aparición repentina o un empeoramiento de síntomas en los ojos como dolor o enrojecimiento de los ojos u ojos secos.

Si experimenta alguno de estos síntomas informe a su médico lo antes posible.

También se han notificado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Inflamación y llagas en la boca
- Infección de las uñas
- Pérdida del apetito
- Sangrado por la nariz

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o descamación de la piel de sus manos y pies
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa en análisis de sangre
- Inflamación de la capa interna de la vejiga con sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente (cistitis)
- Alteración del gusto (disgeusia)
- Dolor de estómago, indigestión, ardor de estómago
- Inflamación de los labios
- Pérdida de peso
- Moqueo nasal
- Espasmos musculares
- Fiebre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Para acceso a la información de prescripción médica completa ingresar a: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/

8303



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

"Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC)" o bien contactar a Boehringer Ingelheim al teléfono (011)-4704-8333.

SOBREDOSIFICACION

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 30°C.
Almacenar en su envase original para proteger de la humedad y la luz.
Frasco: Mantener el frasco bien cerrado para proteger de la humedad.

Presentaciones

Blisters: Envases con 14, 21 y 28 comprimidos recubiertos
Frasco: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania. Industria Alemana.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

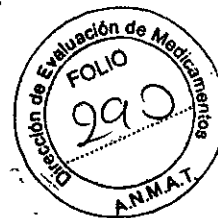
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.296

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**INFORMACION AL PROFESIONAL****GIOTRIF®*****AFATINIB****Comprimidos recubiertos**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

Concentración 20 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib 20 mg,
Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80.

Concentración 30 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib 30 mg,
Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

Concentración 40 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib 40 mg,
Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

Concentración 50 MG**Cada comprimido recubierto contiene:**

Afatinib 50 mg,
Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, laca de aluminio color índigo carmín.

ACCION TERAPEUTICA

Agentes antineoplásicos – inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE13.

INDICACIONES:

GIOTRIF® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).

**ACCION FARMACOLOGICA**Mecanismo de acción

Afatinib es un bloqueador irreversible potente y selectivo de la familia ErbB. Afatinib se une mediante enlace covalente y bloquea en forma irreversible la señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los siguientes integrantes de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER 2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.

Efectos farmacodinámicos

La señalización aberrante de ErbB desencadenada, por ejemplo, por las mutaciones y/o la amplificación del EGFR, por la amplificación o la mutación del HER2 y/o por la sobreexpresión del ligando ErbB contribuye al fenotipo maligno en subconjuntos de pacientes en diversos tipos de cáncer.

En modelos preclínicos de esta patología con desregulación de la vía ErbB, afatinib administrado como agente único bloqueó efectivamente la señalización del receptor ErbB, lo cual condujo a la inhibición del crecimiento tumoral o bien a la regresión del tumor. Los modelos de NSCLC con mutaciones L858R o Del 19 del EGFR son particularmente sensibles al tratamiento con afatinib. Afatinib conserva una actividad antitumoral significativa en las líneas celulares de NSCLC *in vitro* y en modelos de tumor *in vivo* (xenoinjertos o modelos transgénicos) impulsados por isoformas mutantes del EGFR conocidas por ser resistentes a los inhibidores reversibles del EGFR erlotinib y gefitinib, como la mutación T790M.

Estudios clínicos***GIOTRIF® en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)***

La eficacia y seguridad de la monoterapia de Giotrif® en el tratamiento de pacientes con NSCLC con mutaciones del EGFR se demostró en 2 estudios aleatorizados y controlados (LUX-Lung 3, 1200.32; LUX-Lung 1, 1200.23), en un estudio a gran escala de Fase III (LUX-Lung 5, 1200.42) y en un estudio a gran escala de rama única de Fase II (LUX-Lung 2, 1200.22). En estos cuatro estudios se enrolaron pacientes caucásicos y asiáticos. En dichos estudios, la proporción de pacientes caucásicos y asiáticos fue del 12 % al 39 % y del 43 % al 87 %, respectivamente. En los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 2 se enrolaron pacientes con mutación positiva del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI. En los estudios LUX-Lung 1 y LUX-Lung 5 se enrolaron pacientes clínicamente enriquecidos en términos de mutaciones del EGFR que habían recibido tratamiento previo con un EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) y tuvieron progresión de la enfermedad con dicho tratamiento. Se esperaba que las poblaciones de los estudios LUX-Lung 1 y 5 contuvieran una gran proporción de pacientes con mutación de resistencia T790M, la cual es detectable en aproximadamente el 50 % de los pacientes con NSCLC previamente respondedores que presentan resistencia a erlotinib y/o gefitinib.

GIOTRIF® en pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI***LUX-Lung 3 (1200.32)***

En el contexto del tratamiento de primera línea, se evaluó la eficacia y seguridad de Giotrif® en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV)



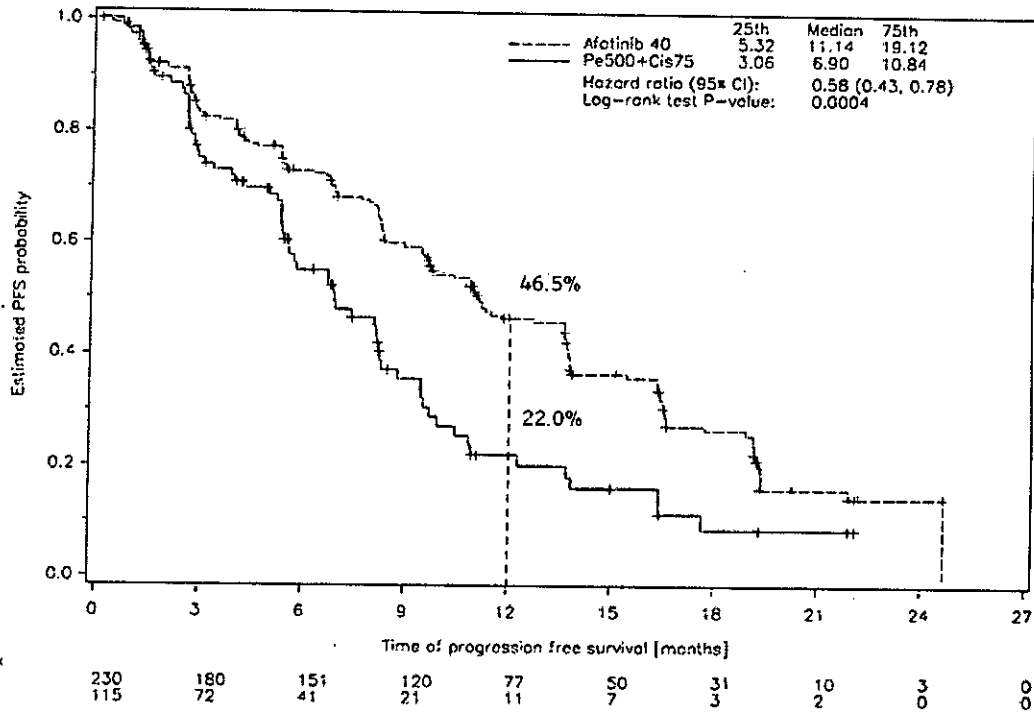
positivo para mutación del EGFR en un estudio internacional, aleatorizado, multicéntrico, de diseño abierto (LUX-Lung 3). Los pacientes, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada o metastásica, fueron sometidos a pruebas destinadas a detectar la presencia de 29 mutaciones del EGFR diferentes, usando un método basado en una reacción de polimerasa en cadena (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd.). Los pacientes (N = 345) fueron aleatorizados (en una proporción de 2:1) a recibir 40 mg de GIOTRIF® por vía oral una vez al día (N = 230) o bien un total de hasta 6 ciclos de pemetrexed/cisplatino (N = 115). La aleatorización se estratificó en función del estado de mutación del EGFR (L858R; Del 19; otra) y de la raza (asiática, no asiática). Se permitió el ajuste creciente de la dosis de GIOTRIF® hasta 50 mg después de 21 días de tratamiento en el caso de que el paciente no presentara ningún evento adverso relacionado con el medicamento o de que, en el caso de presentarse, el evento adverso fuera limitado (es decir, ausencia de diarrea, erupción cutánea, estomatitis y/u otros eventos relacionados con el fármaco > Grado 1 de los CTCAE), y de que cumpliera con el régimen posológico de GIOTRIF® y no hubiera tenido ninguna reducción de la dosis en el pasado.

El criterio de valoración primario de progresión libre de enfermedad (*progression free survival*, PFS) (revisión independiente, 221 eventos) indicó una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de PFS entre los pacientes tratados con GIOTRIF® y aquellos tratados con quimioterapia (11,1 vs. 6,9 meses). Cuando se compararon los subgrupos preespecificados de mutaciones frecuentes del EGFR (L858R o Del 19), las diferencias en términos de PFS fueron más pronunciadas (13,6 vs. 6,9 meses). El porcentaje de pacientes vivos y sin progresión (tasa de PFS) a los 12 meses fue 46,5 % en los pacientes tratados con GIOTRIF® y del 22 % en los pacientes tratados con quimioterapia para la población total del estudio, y del 51,1 % frente a un 21,4 % en el caso del subgrupo de mutaciones frecuentes.

El subgrupo de “otras” mutaciones (infrecuentes) fue reducido (N = 37; 11 %) y genéticamente heterogéneo (10 subtipos moleculares diferentes, con distribución desigual entre los grupos de tratamiento), lo cual limitó el valor y la interpretación de los análisis estadísticos combinados en este subconjunto. Se observaron respuestas individuales y estabilización prolongada de la enfermedad en algunos pacientes con mutaciones “infrecuentes”.

La curva de Kaplan-Meier del análisis primario de PFS se presenta en la Figura 1 y los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la PFS, por revisión independiente, por grupo de tratamiento, en el Estudio LUX-Lung 3 (población total):



Referencias de la figura:

Estimated PFS Probability: Probabilidad de PFS estimada

Time of progression free survival (months): Tiempo de sobrevida libre de progresión (meses)

Median: Mediana

Hazard ratio: Cociente de riesgos

Long-rank test: Prueba de rangos logarítmicos

P-value: Valor p

Number at risk: Número de pacientes en riesgo

Tabla 4: Resultados de eficacia GIOTRIF® vs. pemetrexed/cisplatino (Estudio LUX-Lung 3) obtenidos en base al análisis primario al 9 de febrero de 2012 (revisión independiente)

	GIOTRIF® (N = 230)	Pemetrexed/ Cisplatino (N = 115)	Cociente de riesgo (hazard ratio, HR) / Cociente de probabilidades (odds ratio, OR) (IC del 95 %) Valor p
PFS, Población general del estudio			
Meses (mediana)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)
Tasa de PFS a 1 año	46,5 %	22 %	0,0004
Tasa de PFS a 18 meses	26,4 %	8,6 %	
PFS, Pacientes con mutaciones L858R o Del 19¹			
Meses (mediana)	13,6	6,9	HR 0,47 (0,34-0,65)
Tasa de PFS a 1 año	51,1 %	21,4 %	< 0,0001
Tasa de PFS a 18 meses	28,6 %	7,4 %	
Tasa de respuesta objetiva (CR+PR)²	56,1 %	22,6 %	OR 4,66 (2,77-7,83) < 0,0001
Tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD)²	90,0 %	80,9 %	OR 2,14 (1,13-4,04) 0,0189
Duración de la respuesta Meses (mediana)	11,1	5,5	-
Sobrevida general (OS), Población del estudio total			
Meses (mediana)³	28,2	28,2	HR 0,88 (0,66, 1,17) 0,39

¹ N = 308 (GIOTRIF®: 204, pemetrexed/cisplatino: 104)

² CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*); SD = enfermedad estable (*stable disease*)

³ Análisis de OS actualizado a diciembre de 2013

El análisis de la PFS basado en la revisión del investigador arrojó resultados similares (mediana de PFS 11,1 vs. 6,7 meses, HR = 0,49, $p < 0,0001$) a los de la revisión independiente. El efecto sobre la PFS fue concordante dentro de los principales subgrupos, lo que incluyó el sexo, la edad, la raza, el estado ECOG y el tipo de mutación (L858R, Del 19) tanto en la revisión independiente como en la revisión del investigador. Sobre la base de la revisión del investigador, la ORR fue 69,1 % vs. 44,3 % y la DCR fue 90,0 % vs. 82,6 % en los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos tratados con quimioterapia. En el subgrupo predefinido de mutaciones comunes (Del 19, L858R) para GIOTRIF (N = 203) y quimioterapia (N = 104), la mediana de OS fue 31,6 meses frente a 28,2 meses (HR = 0,78, IC del 95 % (0,58, 1,06), $p = 0,1090$).

El beneficio en términos de PFS estuvo acompañado por una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad, según lo determinado mediante los Cuestionarios de Calidad de Vida (*Quality of Life Questionnaires*) (QLQ-C30 y QLQ-LC13) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC). GIOTRIF® prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de síntomas preespecificados de tos (HR 0,6; $p = 0,0072$) y disnea (HR 0,68; $p = 0,0145$) a razón de más de 7 meses en comparación con la quimioterapia. El tiempo hasta el deterioro del dolor también se prolongó con GIOTRIF®, pero no alcanzó un grado de significación estadística (HR 0,83; $p = 0,1913$). Se observó un porcentaje significativamente mayor de mejoría de la disnea entre los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos tratados con quimioterapia (64 % vs. 50 %; $p = 0,0103$). Se observó una tendencia a favor de GIOTRIF® en lo que respecta al dolor (59 % vs. 48 %; $p = 0,0513$); con ítems de mejoría del dolor individuales que alcanzaron significación (“Con dolor”: 56,0 % vs. 40,0 %; $p = 0,0095$; “Dolor en el pecho”: 51,0 % vs. 37,0 %; $p = 0,0184$; “Dolor en el brazo o en el hombro”: 41,0 % vs. 26,0 %; $p = 0,0103$). En lo que a la tos se refiere, un número mayor de pacientes mejoró con GIOTRIF® (67 % vs. 60 %; $p = 0,2444$). Los puntajes medios a través del tiempo para la calidad de vida relacionada con la salud (*health-related quality of life*, HRQoL) se midieron utilizando la herramienta QLQ-C30 de la EORTC. Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la calidad de vida general y el estado de general fueron significativamente mejores con GIOTRIF® que con la quimioterapia. Los puntajes medios fueron significativamente mejores en 3 de los 5 dominios funcionales (físico, rol, cognitivo) y no indicaron ninguna diferencia en los dominios de desempeño social y emocional.

LUX-Lung 2 (1200.22)

El estudio LUX-Lung 2 fue un ensayo de diseño abierto, de rama única, de Fase II, en el cual se investigó la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en 129 pacientes con adenocarcinoma pulmonar localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI. Los pacientes fueron enrolados en un régimen de primera línea (N = 61) o de segunda línea (es decir, después de haber fracasado a 1 régimen de quimioterapia previo) (N = 68). Los pacientes fueron seleccionados centralmente en función de las mutaciones del EGFR. Los pacientes recibieron 40 mg (N = 30) o 50 mg (N = 99) de GIOTRIF® una vez al día.

El criterio de valoración primario fue la ORR. Los criterios de valoración secundarios fueron PFS, DCR y OS.



En 61 pacientes tratados con el régimen de primera línea, la ORR confirmada fue 65,6 % y la DCR fue 86,9 % de acuerdo con la revisión independiente. La mediana de PFS fue de 12,0 meses según la revisión independiente y de 15,6 meses de acuerdo a la evaluación del investigador. La mediana de OS no se ha alcanzado en la población que recibió el régimen de primera línea. La eficacia fue similarmente alta en el grupo de pacientes que había recibido quimioterapia previa (N = 68; ORR 57,4 %; PFS de 8 meses según la revisión independiente y de 10,5 meses según la evaluación del investigador; DCR 77,9 %). La mediana de la OS en los pacientes que recibieron el régimen de segunda línea fue 23,3 meses (IC del 95 % 18,5-38).

GIOTRIF® en pacientes con tratamiento previo con un EGFR TKI

LUX-Lung 1 (1200.23)

En un estudio internacional, doble ciego, comparativo con placebo, de Fase IIb/III (LUX-Lung 1), se evaluó la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) que habían recibido previamente 1 ó 2 líneas de quimioterapia y que tuvieron progresión después del tratamiento con un EGFR TKI (gefitinib o erlotinib). En este estudio se enrolaron 585 pacientes que fueron aleatorizados (2:1) a recibir 50 mg de GIOTRIF® una vez al día más el mejor cuidado de soporte (*best supportive care*, BSC) (N = 390) o placebo más BSC (N = 195). La población del estudio estuvo clínicamente enriquecida por mutaciones del EGFR, al requerir que los pacientes hubieran tenido tratamiento previo con un EGFR TKI durante al menos 12 semanas.

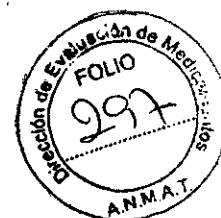
El criterio de valoración primario del estudio fue la OS. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PFS, ORR, DCR y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), evaluada mediante los cuestionarios QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D de la EORTC. La PFS fue evaluada por el investigador y por un comité de revisión independiente.

Entre los 585 pacientes aleatorizados, el 60 % había recibido 1 línea y el 39 % había recibido 2 líneas de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. El 55 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con erlotinib como EGFR TKI, el 40 % había recibido gefitinib y el 5 % había recibido ambos. Un total de 214 (36,5 %) pacientes cumplieron los criterios de resistencia adquirida a erlotinib/gefitinib (es decir, CR/PR a erlotinib/gefitinib o SD \geq 6 meses con el régimen previo de erlotinib/gefitinib, progresión dentro de las últimas 4 semanas con erlotinib/gefitinib y ningún tratamiento sistémico de intervención previo al tratamiento con GIOTRIF®).

Se realizaron pruebas opcionales de mutaciones del EGFR en 141 pacientes, de los cuales 96 (68 %) tuvieron un resultado positivo, lo que indica una elevada tasa de positividad para mutaciones en la población total del estudio. Una duración prolongada del tratamiento previo con un EGFR TKI (\geq 48 semanas) y/o una respuesta del tumor (CR/PR) al EGFR TKI previo estuvieron asociadas con una mayor probabilidad de positividad para mutaciones del EGFR (subpoblación altamente enriquecida en términos de mutaciones del EGFR; ver Tabla 5).

Tabla 5: Enriquecimiento clínico en términos de mutaciones del EGFR dentro de la población total del estudio LUX-Lung 1 (N = 585):

8209



Subpoblación altamente enriquecida en mutaciones del EGFR (CR/PR a EGFR TKI previo y/o ≥ 48 semanas de EGFR TKI) ¹	Número de pacientes de la subpoblación	Número de pacientes con resultados interpretables en la prueba de mutaciones del EGFR ²	Número de pacientes con resultados positivos en la prueba de mutaciones del EGFR	Proporción estimada de pacientes con mutaciones del EGFR
Sí	391	103	86	83 %
No	194	38	10	26 %

¹ CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*)

² En base a las pruebas del tejido archivado (analizado en forma central o local)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 6. El criterio de valoración primario de OS no indicó ninguna diferencia estadística entre los pacientes tratados con GIOTRIF[®] y aquellos que recibieron placebo (10,8 meses vs. 12,0 meses). Lo más probable es que este resultado sea atribuible al tiempo inesperadamente prolongado de supervivencia observado tras la progresión en ambos grupos de tratamiento y a la mayor duración y la elevada frecuencia de tratamientos oncológicos posteriores, que evidenciaron un desequilibrio a favor del grupo de placebo. El criterio de valoración secundario de PFS evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de la PFS entre los pacientes tratados con GIOTRIF[®] comparada con aquellos que recibieron placebo (3,3 meses vs. 1,1 meses). El porcentaje de pacientes vivos y sin progresión a los 6 meses fue del 26,1 % en el caso de GIOTRIF[®] y del 6,0 % en el caso del placebo. Esta diferencia fue más pronunciada cuando se compararon las subpoblaciones con un elevado grado de enriquecimiento clínico por mutaciones del EGFR (N = 391) (PFS 4,4 meses vs. 1,0 mes; tasa de PFS a 6 meses 29,9 % vs. 3,7 %). En la subpoblación complementaria que no cumplió con los criterios de alto enriquecimiento clínico (N = 194), las diferencias entre GIOTRIF[®] y el placebo fueron menores (PFS 2,76 vs. 1,84 meses, tasa de PFS a 6 meses 18,7 % vs. 11,5 %).

Tabla 6: Resultados de eficacia de GIOTRIF[®] más BSC vs. placebo más BSC en el estudio LUX-Lung 1 obtenidos a partir del análisis primario al 8 de julio de 2010:

	Población total del estudio (N = 585; est. 68 % positivo para mutaciones del EGFR)			Subpoblación altamente enriquecida (N = 391; est. 83% positivo para mutaciones del EGFR)		
	GIOTRIF [®] + BSC	Placebo + BSC	Cociente de riesgo (<i>hazard ratio, HR</i>) / Cociente de probabilidades (<i>odds ratio, OR</i>) (IC del 95 %) Valor p	GIOTRIF [®] + BSC	Placebo + BSC	Cociente de riesgo (<i>hazard ratio, HR</i>) / Cociente de probabilidades (<i>odds ratio, OR</i>) (IC del 95 %) Valor p
Nro. de pacientes	390	195	-	257	134	-



OS Meses (mediana) 358 eventos	10,8	12,0	HR 1,08 (0,86-1,35) 0,7428	11,8	11,2	HR 0,90 (0,69-1,18) 0,433
OS actualizada ¹ Meses (mediana) 501 eventos	10,9	11,7	HR 1,01 (0,84-1,22) 0,5445	12,0	11,2	HR 0,91 (0,73-1,14) 0,419
PFS Meses (mediana) ² Tasa de PFS a 6 meses	3,3 26,1 %	1,1 6,0 %	HR 0,38 (0,31-0,48) < 0,0001	4,4 29,9 %	1,0 3,7 %	HR 0,28 (0,21-0,36) < 0,0001
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR) ^{2,3}	7,4 %	0,5 %	OR 15,61 (2,1-115) 0,0071	8,9 %	0,7 %	OR 13,07 (1,7-97,9) 0,0123
Tasa de control de la enfermedad (CR + PR + SD) ^{2,3}	58,2 %	18,5 %	OR 6,28 (4,1-9,5) < 0,0001	63,8 %	15,7 %	OR 9,49 (5,6-16,1) < 0,0001

¹ Análisis de sobrevida actualizado al 9 de febrero de 2012

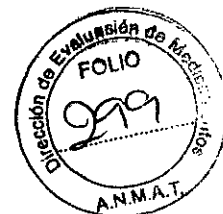
² Sobre la base de la revisión independiente

³ CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*); SD = enfermedad estable (*stable disease*)

En un análisis de los pacientes que cumplieron con los criterios de resistencia adquirida (133 [34%] pacientes tratados con GIOTRIF[®], 81 [42%] de los pacientes que recibieron placebo), la mediana de PFS determinada por la revisión independiente fue de 4,5 meses (IC del 95% 2,73-4,73) para los pacientes tratados con GIOTRIF[®] en comparación con 1,0 mes (IC 95% 0,95-1,71) para los pacientes que recibieron placebo.

La actividad de GIOTRIF[®] en este subgrupo (en el cual el intervalo entre el final del tratamiento previo con un EGFR TKI y el inicio del tratamiento del estudio fue ≤ 4 semanas) sugiere que el efecto de GIOTRIF[®] no es un mero resultado de la reexposición a un tratamiento orientado al EGFR.

El beneficio en términos de la PFS estuvo acompañado de una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad, según lo determinado por las herramientas QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC. GIOTRIF[®] prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas preespecificados de tos a razón de más de 3 meses (HR 0,60; p < 0,001) en comparación con el placebo. El tiempo hasta el deterioro de la disnea (HR 0,84; p = 0,1701) y el dolor (HR 0,88; p = 0,2876) también fue más prolongado con GIOTRIF[®], pero no alcanzó significación estadística. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con GIOTRIF[®] en comparación con aquellos tratados con placebo tuvo mejorías



clínicamente significativas en la tos (46 % vs. 25 %, $p < 0,0001$), la disnea (51 % vs. 36 %, $p = 0,0006$) y el dolor (50 % vs. 32 %, $p < 0,0001$).

Los puntajes medios a través del tiempo para la HRQoL se midieron utilizando la herramienta QLQ-C30 de la EORTC. Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la calidad de vida general y el estado de general fueron significativamente mejores para GIOTRIF® que para el placebo. Los puntajes medios fueron significativamente mejores en 1 de los 5 dominios funcionales (físico) y favorecieron a GIOTRIF® en el dominio del rol, y no indicaron ninguna diferencia en 3 de los 5 dominios (desempeño social, cognitivo y emocional).

LUX-Lung 5 (1200.42)

LUX-Lung 5 es un estudio internacional, de diseño abierto, aleatorizado, de Fase III, en una población de pacientes enriquecida con mutaciones del EGFR similar a la del estudio LUX-Lung 1. En la Parte A, los pacientes con NSCLC metastásico, de estadio IIIB/IV, confirmado patológicamente, luego de ≥ 1 línea de quimioterapia y progresión tras el tratamiento con gefitinib o erlotinib durante generalmente 12 semanas o más, recibieron 50 mg de GIOTRIF® una vez al día hasta la progresión de la enfermedad. Después de la progresión, en la Parte B, los pacientes con beneficio clínico (≥ 12 semanas) fueron elegibles para continuar con 40 mg de GIOTRIF® más paclitaxel o para recibir la quimioterapia elegida por el investigador.

El criterio de valoración primario para la Parte A fue la evaluación de la PFS efectuada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron ORR, DCR y OS.

Se llevó a cabo un análisis intermedio de la Parte A, el cual confirmó los resultados del estudio LUX-Lung 1. La mediana de PFS en la población total del estudio ($N = 1154$) fue 3,3 meses, la tasas de PFS a 6 meses fue 24,5 %, y la ORR y la DCR fueron del 7,6 % y del 63,6 %, respectivamente. En forma similar a lo observado en el estudio LUX-Lung 1, la eficacia en el subgrupo altamente enriquecido clínicamente ($N=598$) fue más pronunciada, con una mediana de PFS de 4,2 meses y una ORR y una DCR de 9,5 % y 72,2 %, respectivamente. El número de pacientes con un evento de OS fue 301 (26,1%). La mediana de la OS fue 13,70 meses.

FARMACOCINETICA

Absorción y distribución

Tras la administración oral de GIOTRIF®, las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de afatinib se observan aproximadamente de 2 a 5 horas después de la administración de la dosis. La media de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ aumentó en forma ligeramente más que proporcional en el rango de dosis de 20 mg a 50 mg de GIOTRIF®. La exposición sistémica a afatinib disminuyó en un 50 % ($C_{m\acute{a}x}$) y un 39 % ($AUC_{0-\infty}$) cuando se administró con una comida de alto contenido graso en comparación con la administración en ayunas. En base a los datos de farmacocinética poblacionales obtenidos de estudios clínicos en diversos tipos de tumores, se observó una disminución promedio del 26 % en el $AUC_{\tau,ss}$ cuando se consumieron alimentos dentro del lapso de 3 horas antes o 1 hora después de la toma de GIOTRIF®. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos 3 horas antes y 1 hora después, como mínimo, de la toma de GIOTRIF® (ver "Posología y administración" e "Interacciones"). Después de la administración de GIOTRIF®, la biodisponibilidad relativa media fue del 92 % (cociente de la media geométrica ajustada del $AUC_{0-\infty}$) cuando se la comparó con una solución oral.

Proyecto de Prospecto**ORIGINAL**

La unión *in vitro* de afatinib a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente un 95 %.

Metabolismo y excreción

Las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas juegan un papel insignificante para afatinib *in vivo*. Los aductos covalentes a proteínas son los principales metabolitos circulantes de afatinib.

Tras la administración de una solución oral de 15 mg de afatinib, el 85,4 % de la dosis se recuperó en las heces y el 4,3 % en la orina. El compuesto original afatinib representó el 88 % de la dosis recuperada. La vida media terminal aparente es de 37 horas. Las concentraciones plasmáticas de afatinib en estado de equilibrio dinámico se alcanzan dentro de los 8 días de la administración de dosis múltiples de afatinib, lo cual conduce a una acumulación de 2,77 veces (AUC) y 2,11 veces ($C_{m\acute{a}x}$).

Deterioro renal

Menos del 5 % de una dosis única de afatinib se excreta a través de los riñones. La seguridad, la farmacocinética y la eficacia de GIOTRIF[®] no han sido estudiadas específicamente en pacientes con deterioro renal. Sobre la base de los datos de farmacocinética poblacional obtenidos a partir de estudios clínicos efectuados en diversos tipos de tumor, no parece ser necesario el ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal leve o moderado (ver "Análisis de farmacocinética poblacional en poblaciones especiales", más adelante, y "Posología y administración").

Deterioro hepático

Afatinib es eliminado principalmente por vía de excreción biliar/fecal. Los sujetos con deterioro hepático leve (Child Pugh A) y moderado (Child Pugh B) tuvieron una exposición similar en comparación con los voluntarios sanos después de una dosis única de 50 mg de GIOTRIF[®]. Esto coincide con los datos de farmacocinética poblacional obtenidos de estudios clínicos en diversos tipos de tumor (ver "Análisis de farmacocinética poblacional en poblaciones especiales", más adelante). No se considera necesario ningún ajuste de dosis inicial en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver "Posología y administración"). No se ha estudiado la farmacocinética de afatinib en sujetos con disfunción hepática severa (Child Pugh C) (ver "Advertencias y precauciones especiales").

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional en 927 pacientes con cáncer (764 con NSCLC) que recibieron monoterapia de GIOTRIF[®]. No se considera necesario ningún ajuste de dosis inicial para ninguna de las siguientes covariables estudiadas.

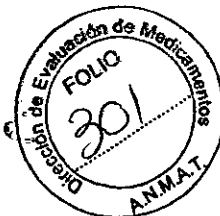
Edad

No se pudo observar ninguna repercusión significativa de la edad (rango: 28 a 87 años) sobre la base de la farmacocinética de afatinib.

Peso corporal

La exposición plasmática ($AUC_{\tau,ss}$) se incrementó un 26% para un paciente de 42 kg (percentil 2,5) y se redujo un 22% para un paciente de 95 kg (percentil 97,5) en relación con

830



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

un paciente con un peso corporal de 62 kg (mediana del peso corporal de los pacientes de la población general del estudio).

Sexo

Las mujeres tuvieron una exposición plasmática ($AUC_{\tau,ss}$, con corrección para peso corporal) un 15 % más alta que los hombres.

Raza

No existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de afatinib entre los pacientes asiáticos y los caucásicos. Tampoco se detectaron diferencias evidentes en la farmacocinética para los pacientes indoamericanos/nativos de Alaska o negros, en base a los limitados datos disponibles de estas poblaciones (6 y 9 de 927 pacientes incluidos en el análisis, respectivamente).

Deterioro renal

La exposición a GIOTRIF® se incrementó moderadamente conforme menor fue el nivel de depuración de creatinina (*creatinine clearance*, CrCL), es decir, para un paciente con un CrCL de 60 ó 30 ml/min, la exposición ($AUC_{\tau,ss}$) a afatinib aumentó un 13 % y un 42 %, respectivamente, y disminuyó un 6 % y un 20 % para un paciente con un CrCL de 90 ó 120 ml/min, respectivamente, en comparación con un paciente con un CrCL de 77 ml/min (mediana de CrCL de la población de pacientes total analizada).

Deterioro hepático

El deterioro hepático leve y moderado, identificado mediante resultados anómalos en las pruebas de función hepática, no se correlacionó con ningún cambio significativo en la exposición de afatinib.

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes que tuvieron una repercusión significativa sobre la exposición a afatinib fueron: estado funcional ECOG, niveles de lactato deshidrogenasa, niveles de fosfatasa alcalina y proteínas totales. Las magnitudes del efecto individual de cada una de estas covariables no se consideraron clínicamente relevantes.

Los antecedentes de tabaquismo, el consumo de alcohol o la presencia de metástasis hepáticas no tuvieron ninguna repercusión significativa en la farmacocinética de afatinib.

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

Transportadores del fármaco:

Glucoproteína P (P-gp)

Efecto de los inhibidores e inductores de la P-gp sobre afatinib

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de ritonavir, un potente inhibidor de la P-gp, sobre la farmacocinética de afatinib. En un estudio, se investigó la biodisponibilidad relativa de afatinib cuando se administró ritonavir (200 mg b.i.d. durante tres días), ya sea en forma simultánea o 6 horas después de una dosis única 40 mg de GIOTRIF®. La biodisponibilidad relativa de afatinib fue del 119 % ($AUC_{0-\infty}$) y el 104 % ($C_{m\acute{a}x}$) cuando se administró de manera simultánea con ritonavir y de 111 % ($AUC_{0-\infty}$) y el 105 % ($C_{m\acute{a}x}$) cuando ritonavir se administró 6 horas después de GIOTRIF®. En un segundo estudio, cuando ritonavir (200 mg



b.i.d. durante tres días) se administró 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de GIOTRIF[®], la exposición a afatinib aumentó un 48 % ($AUC_{0-\infty}$) y un 39 % ($C_{máx}$) (ver "Posología y administración", "Advertencias y precauciones especiales" e "Interacciones").

El pretratamiento con rifampicina (600 mg q.d. durante 7 días), un potente inductor de la P-gp, disminuyó la exposición plasmática a afatinib un 34% ($AUC_{0-\infty}$) y un 22% ($C_{máx}$) después de la administración de una dosis única de 40 mg de GIOTRIF[®] (ver "Advertencias y precauciones especiales" e "Interacciones").

Efecto de afatinib sobre los sustratos de la P-gp

Sobre la base de los datos *in vitro*, se ha determinado que afatinib es un inhibidor moderado de la P-gp. Se considera improbable que el tratamiento con GIOTRIF[®] se traduzca en cambios en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de la P-gp.

Proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

Los estudios *in vitro* indicaron que afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP (*breast cancer resistance protein*).

Sistemas de transporte de captación del fármaco

Los datos *in vitro* indicaron que se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de la inhibición de los transportadores OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y OCT3.

Enzimas metabolizadoras del fármaco:

Enzimas del citocromo P450 (CYP)

Efectos de las enzimas del CYP inductoras e inhibidoras de afatinib

Los datos *in vitro* indicaron que es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de una inhibición o inducción de las enzimas del CYP por la medicación concomitante. En los seres humanos, se ha determinado que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas desempeñan un papel insignificante en el metabolismo de afatinib. Aproximadamente el 2 % de la dosis de afatinib fue metabolizada por FMO3 y la N-desmetilación dependiente del CYP3A4 fue demasiado baja para ser detectada en forma cuantitativa.

Efecto de afatinib sobre las enzimas del CYP

Afatinib no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del CYP. Por lo tanto, es improbable que GIOTRIF[®] afecte el metabolismo de otros fármacos que dependan de las enzimas del CYP.

UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1)

Sobre la base de datos *in vitro*, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de la inhibición de UGT1A1.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca



GIOTRIF® en dosis diarias de 50 mg no provocó ninguna prolongación significativa del intervalo QTcF tras la administración de dosis únicas y múltiples en pacientes con tumores sólidos recidivantes o refractarios. No hubo ningún hallazgo cardíaco de seguridad que fuera un motivo de inquietud desde el punto de vista clínico, lo que sugiere que GIOTRIF® no tiene un efecto relevante sobre el intervalo QTcF.

DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACION

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

La dosis recomendada de GIOTRIF® es 40 mg por vía oral una vez al día para el tratamiento de pacientes no tratados previamente con un inhibidor de la tirosina cinasa (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) del EGFR (pacientes vírgenes de tratamiento con un EGFR TKI).

Para los pacientes que recibieron tratamiento previo con un EGFR TKI (pacientes con tratamiento previo de EGFR TKI) la dosis recomendada de GIOTRIF® es 50 mg por vía oral una vez al día.

GIOTRIF® se debe administrar sin alimentos. No se deben consumir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después, como mínimo, de haber tomado GIOTRIF® (ver “Interacciones” y “Farmacocinética”). Los comprimidos deben tragarse enteros, con agua.

El tratamiento con GIOTRIF® se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere (ver Tabla 1 a continuación).

Ajuste de dosis

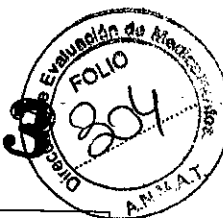
Se puede considerar un ajuste de dosis hasta una dosis máxima de 50 mg/día en los pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI que toleren una dosis de 40 mg/día (es decir, ausencia de diarrea, erupción cutánea, estomatitis y otros eventos relacionados con el fármaco de Grado > 1 según los CTCAE) en las 3 primeras semanas. La dosis no se debe escalar en los pacientes con una reducción de dosis anterior. No está recomendado el escalamiento de dosis en pacientes tratados previamente con un EGFR TKI.

La dosis diaria máxima en todos los casos es 50 mg.

Ajuste de dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento sintomáticas (p. ej., diarrea severa/persistente o reacciones adversas cutáneas) pueden manejarse exitosamente mediante la interrupción del tratamiento y la implementación de reducciones de la dosis de GIOTRIF® según se detalla en la Tabla 1 (ver “Efectos secundarios”; para más detalles sobre el manejo de los eventos adversos (AEs) específicos relacionados con el medicamento, ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Tabla 1: Información sobre el ajuste de dosis por reacciones adversas:



Evento adverso relacionado con el medicamento según los CTCAE ^a	Posología recomendada de GIOTRIF [®]	
Grado 1 o Grado 2	No interrumpir ^b	Ningún ajuste de dosis
Grado 2 (prolongado ^c o intolerable) o Grado \geq 3	Interrumpir hasta recuperación a Grado 0/1 ^b	Reanudar con reducción de dosis en disminuciones de 10 mg ^d

^a Criterios Terminológicos Comunes del NCI para Eventos Adversos v3.0

^b En el caso de diarrea, se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) de inmediato y continuarlos en caso de diarrea persistente hasta que cesen las deposiciones líquidas.

^c >48 horas de diarrea y/o >7 días de erupción cutánea

^d Si un paciente no puede tolerar 20 mg/día, se debe considerar la discontinuación permanente de GIOTRIF[®]

Si un paciente presenta un cuadro de síntomas respiratorios agudo o un empeoramiento de tales síntomas, se debe considerar la posibilidad de enfermedad pulmonar intersticial (*interstitial lung disease*, ILD), en cuyo caso GIOTRIF[®] debe interrumpirse hasta tanto esté disponible el resultado de la evaluación. Si se diagnostica ILD, GIOTRIF[®] se debe discontinuar y se debe instaurar el tratamiento adecuado, según sea necesario [ver "Advertencias y precauciones especiales"].

Se debe discontinuar permanentemente afatinib por:

Lesiones cutáneas bullosas, ampollares o exfoliativas que pongan en peligro la vida (ver advertencias y precauciones especiales)

Enfermedad pulmonar intersticial confirmada (ver advertencias y precauciones especiales)

Deterioro hepático severo inducido por drogas (ver advertencias y precauciones especiales)

Queratitis ulcerativa persistente (ver advertencias y precauciones especiales)

Disfunción ventricular izquierda sintomática (ver advertencias y precauciones especiales)

Reacciones adversas severas o intolerables ocurriendo a la dosis de 20 mg por día.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de GIOTRIF[®], se debe tomar durante el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. No obstante, si la próxima dosis programada se debiera tomar dentro de las siguientes 8 horas, entonces la dosis omitida se debe saltar.

Pacientes con deterioro renal

La seguridad, la farmacocinética y la eficacia de GIOTRIF[®] no se han estudiado en un estudio dedicado a pacientes con deterioro renal. En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales (ver "Farmacocinética"), no es necesario realizar ajustes de la dosis inicial en los pacientes con deterioro renal leve o moderado. No está recomendado el tratamiento con GIOTRIF[®] en pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Pacientes con deterioro hepático

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B) (ver "Farmacocinética"). No es necesario

2

8303



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

realizar ajustes en la dosis inicial en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado. GIOTRIF® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), por lo tanto no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes. Del mismo modo el tratamiento debería ser discontinuado en aquellos pacientes que desarrollen deterioro hepático severo mientras se encuentren en tratamiento con Giotrif.

Edad, raza, sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis en función de la edad, la raza o el sexo del paciente (ver "Farmacocinética").

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de GIOTRIF® no han sido estudiadas en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con GIOTRIF® en niños o adolescentes.

Uso de inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)

En el caso de que sea necesario el tratamiento con inhibidores de la P-gp, los mismos deben administrarse en forma simultánea con GIOTRIF® o después de la toma de este fármaco. Para pacientes que requieran una terapia con un inhibidor de la PGP se reducirá 10 mg la dosis diaria de GIOTRIF®, si no es tolerada, y se volverá a la dosis habitual después de la discontinuación del inhibidor la PGP (ver "Advertencias y precauciones especiales", "Interacciones" y "Farmacocinética").

Uso de inductores de la glucoproteína P (P-gp)

Para pacientes que requieran una terapia crónica con un inductor de la PGP se aumentará 10 mg la dosis diaria de GIOTRIF®, si es tolerada, y se volverá a la dosis habitual dos a tres días después de la discontinuación del inductor de la PGP (ver "Advertencias y precauciones especiales", "Interacciones" y "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES

GIOTRIF® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

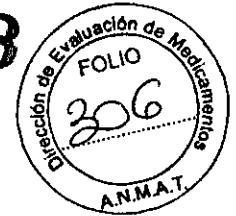
Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea severa, durante el tratamiento con GIOTRIF® (ver "Efectos secundarios"). La diarrea puede causar deshidratación con o sin deterioro renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos

8303



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

(p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis de los mismos hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente accesibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir o reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® (ver “Posología y administración”). En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con GIOTRIF® se ha informado erupción cutánea/acné (ver “Efectos secundarios”). En general, la erupción cutánea se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con GIOTRIF®.

Los pacientes con reacciones cutáneas severas o prolongadas también pueden requerir la interrupción temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis (ver “Posología y administración”), intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos con lesiones bullosas, vesiculares y exfoliativas, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® si el paciente presenta cuadros con lesiones bullosas, vesiculares o exfoliativas severas.

Sexo femenino, bajo peso corporal y deterioro renal subyacente

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con deterioro renal subyacente (ver "Farmacocinética"). Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, erupción cutánea/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron GIOTRIF® para el tratamiento del NSCLC. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7 % de más de 3800 pacientes tratados con este fármaco. Se notificaron eventos similares a la ILD de Grado ≥ 3 según los CTCAE, independientemente de la causalidad, en el 1 % de los pacientes. [1] (ver "Efectos secundarios"). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe interrumpir la administración de GIOTRIF® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, GIOTRIF® se discontinuará de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario (ver "Posología y administración").

Deterioro hepático severo

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con GIOTRIF® en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, existían factores de confusión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La interrupción de la dosis de GIOTRIF® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática (ver "Posología y administración"). Se debe discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® en los pacientes que desarrollen un deterioro hepático severo mientras reciban dicho fármaco.

Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. GIOTRIF® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa y sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración (ver "Efectos secundarios").

Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que GIOTRIF® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, GIOTRIF® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda

(LVEF) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la LVEF, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF al inicio del tratamiento con GIOTRIF® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la LVEF.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite inferior del rango normal de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la interrupción o discontinuación del tratamiento con GIOTRIF®.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de GIOTRIF®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de GIOTRIF® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib (ver “Posología y administración”, “Interacciones” y “Farmacocinética”).

Lactosa

GIOTRIF® contiene lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Sobre la base de los datos in vitro, se ha determinado que afatinib es un sustrato de la P-gp. Los datos clínicos indican que la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes de la P-gp pueden alterar la exposición a afatinib. Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que GIOTRIF® puede combinarse de manera segura con inhibidores de la P-gp (como ritonavir) siempre que el inhibidor se administre de forma simultánea al GIOTRIF® o después de éste. Si se administran antes de GIOTRIF®, los inhibidores potentes de la P-gp (incluyendo, entre otros, ritonavir, ciclosporina A, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir y amiodarona) pueden aumentar la exposición a afatinib y deben utilizarse con precaución (ver “Posología y administración”, “Advertencias y precauciones especiales” y “Farmacocinética”).

Los inductores potentes de P-gp (incluyendo, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a afatinib (ver “Advertencias y precauciones especiales” y “Farmacocinética”).

Efecto de los alimentos sobre afatinib

La coadministración de una comida de alto contenido graso con GIOTRIF® dio como resultado una disminución significativa de la exposición a afatinib de aproximadamente un 50 % en lo que respecta a la $C_{m\acute{a}x}$ y de un 39 % en lo que respecta al $AUC_{0-\infty}$. GIOTRIF® se debe administrar lejos de las comidas (ver “Posología y administración” y “Farmacocinética”).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad:Embarazo

Categoría D

Resumen de riesgo:

Basado en su mecanismo de acción, Afatinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Afatinib fue embriotóxico, en animales con toxicidad materna, condujo a abortos en estadios tardíos gestacionales en conejos, a dosis de 5 mg/kg (aproximadamente 0.2 veces la exposición por AUC (Area bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/Día) o mayor. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o se la paciente resulta embarazada mientras la está recibiendo, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales para el feto.

Datos en animales

La administración de afatinib a conejos embarazados en dosis de 5 mg/kg (aproximadamente 0.2 veces la exposición por AUC (Area bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/Día) o mayores durante el periodo de organogénesis causó incremento de pérdidas post implantación y, en animales mostrando toxicidad materna, aborto en estadios gestacionales tardíos. En el mismo estudio, con la dosis alta de 10 mg/kg (aproximadamente 0.7 veces la exposición por AUC (Area bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/Día) hubo reducción del peso fetal, e incremento en la incidencia de enanismo, así como variaciones dérmicas y de las vísceras. En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, hubo alteraciones esqueléticas que consistieron en osificaciones retardadas o incompletas y peso fetal reducido a la dosis de 16 mg/kg (aproximadamente dos veces la exposición a la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día).

8303



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

Lactancia

En base a los datos no clínicos, es probable que afatinib sea excretado en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe informar a las madres que no deben amamantar mientras reciban GIOTRIF®.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos con GIOTRIF®. Los datos de toxicología no clínicos disponibles han indicado efectos sobre los órganos reproductores con dosis elevadas (ver "Carcinogénesis, Mutagenesis y trastornos de la Fertilidad"). Por lo tanto, no se puede descartar la posibilidad de que el tratamiento con GIOTRIF® tenga efectos adversos sobre la fertilidad en los seres humanos.

Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con GIOTRIF®. Se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante por lo menos 2 semanas después de la última dosis. Si GIOTRIF® se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe GIOTRIF®, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

Carcinogénesis, Mutagenesis y trastornos de la Fertilidad

No se han conducido estudios de carcinogénesis con Afatinib.

Se observó una respuesta marginal a Afatinib en un ensayo de testeo de mutagenicidad en un cultivo bacteriano (Ames). No se identificó potencial mutagénico o genotóxico en un test in vitro de aberraciones cromosómicas a concentraciones no tóxicas, así como en ensayos in vivo de micronúcleos de médula ósea, ensayo in vivo Comet, y en un estudio oral mutacional de 4 semanas in vivo en ratones Muta Mouse. En un estudio dedicado a fertilidad, ratas machos y hembras recibieron afatinib vía oral a dosis de 4, 6 u 8 mg/kg. En machos, a la dosis de 6 mg/kg (aproximadamente la misma exposición por AUC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/Día) o mayor, hubo un incremento en la incidencia de ausencia o recuento bajo de espermia, aunque la fertilidad no fue globalmente afectada; las disminuciones en el espermia se superpusieron con hallazgos de incremento de apoptosis en los testículos y atrofia en las vesículas seminales y en la próstata, en los estudios de toxicidad generales. En hembras, a las altas dosis de 8 mg/kg (aproximadamente 0.63 veces la exposición por AUC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/Día), hubo una disminución leve del número de cuerpos lúteos junto con un leve incremento de pérdida post-implantación debido a reabsorciones tempranas. En un estudio de toxicología general de 4 semanas, las ratas hembras tuvieron disminución del peso ovárico a todos los niveles de dosis; el peso del órgano no fue recuperado para el final del periodo de 2 semanas de recuperación.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de seguridad de GIOTRIF[®] se basa en datos obtenidos de más de 3800 pacientes, que incluyen más de 1638 pacientes con NSCLC tratados con una dosis diaria de 50 mg de GIOTRIF[®] como monoterapia y más de 497 pacientes con NSCLC que recibieron 40 mg de GIOTRIF[®] una vez al día como monoterapia.

Estudios controlados

En el estudio pivotal LUX-Lung 3 (1200.32), un total de 229 pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI fueron tratados con GIOTRIF[®] con una dosis inicial de 40 mg administrada una vez al día. Un total de 111 pacientes fueron tratados con pemetrexed/cisplatino. La incidencia general de reacciones adversas al fármaco (ADRs) en los pacientes tratados con 40 mg de GIOTRIF[®] una vez al día fue similar a la observada con pemetrexed/cisplatino (100 % vs. 96 %). La incidencia de ADRs de diarrea (95 % vs. 15 %) y de erupción cutánea/acné (89 % vs. 6 %) fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF[®] que en aquellos tratados con pemetrexed/cisplatino, respectivamente. En el 57 % de los pacientes tratados con GIOTRIF[®] se efectuaron reducciones de dosis a raíz de ADRs. Las reducciones de la dosis observadas en el conjunto de pacientes condujo a una menor frecuencia de eventos adversos (p. ej., después de la primera reducción de la dosis, la frecuencia de la diarrea, independientemente de la causalidad, se redujo del 96 % al 52 %).

La discontinuación del tratamiento a raíz de ADRs fue menor en los pacientes que recibieron 40 mg de GIOTRIF[®] una vez al día en comparación con aquellos que recibieron pemetrexed/cisplatino (8 % vs. 12 %). En los pacientes tratados con GIOTRIF[®], las tasas de discontinuaciones debido a ADRs de diarrea y erupción cutánea/acné fueron del 1,3 % y del 0 %, respectivamente.

En el estudio de aval controlado con placebo, LUX-Lung 1 (1200.23), un total de 390 pacientes tratados previamente con un EGFR TKI fueron aleatorizados a GIOTRIF[®] y recibieron una dosis inicial de 50 mg una vez al día. Un total de 195 pacientes recibieron placebo. La incidencia general de ADRs en los pacientes tratados con 50 mg de GIOTRIF[®] una vez al día fue superior que en aquellos que recibieron placebo (95 % vs. 38 %). La incidencia de ADRs de diarrea (85 % vs. 6 %) y de erupción cutánea/acné (77 % vs. 13 %) fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF[®]. En el 38 % de los pacientes tratados con GIOTRIF[®] hubo reducciones de dosis a raíz de ADRs. Las reducciones de la dosis observadas en el conjunto de pacientes condujo a una menor frecuencia de eventos adversos (p. ej., después de la primera reducción de la dosis, la frecuencia de la diarrea, independientemente de la causalidad, se redujo del 87 % al 49 %).

La tasa de discontinuación del tratamiento a raíz de ADRs fue más alta en los pacientes que recibieron 50 mg de GIOTRIF[®] una vez al día en comparación con aquellos que recibieron placebo (8 % vs. <1 %). En los pacientes tratados con GIOTRIF[®], las tasas de discontinuaciones como consecuencia de eventos de diarrea y erupción cutánea/acné fueron del 3,6 % y del 1,8 %, respectivamente.

Todos los estudios de NSCLC con dosis diarias de 40 mg o 50 mg de GIOTRIF[®]

030



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

La seguridad de la monoterapia de GIOTRIF® se evaluó con dosis iniciales de 40 mg o 50 mg administradas una vez al día en análisis combinados de pacientes de estudios de NSCLC. En general, los tipos de ADRs estuvieron generalmente asociados con el modo de acción inhibitorio del EGFR que posee afatinib. El perfil de ADRs obtenido del análisis combinado de pacientes expuestos a 40 mg o 50 mg de GIOTRIF® una vez al día es concordante con el observado en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 1, respectivamente. Las ADRs de Grado 1 ó 2 de los CTCAE se produjeron en el 58,8 % y en el 53,1 % de los pacientes tratados con 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®, respectivamente. Para ambas dosis, en estas 2 poblaciones de pacientes diferentes, la mayoría de las ADRs fueron Grado 1 ó 2 de los CTCAE y fueron manejables, según se describe en las secciones “Posología y administración” y “Advertencias y precauciones especiales”. Las ADRs de Grado 3 ó 4 de los CTCAE se produjeron en el 38 % y en el 41 % de los pacientes tratados con 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®, respectivamente. Las ADRs de Grado 3 de los CTCAE fueron también manejables, como se describe en las secciones “Posología y administración” y “Advertencias y precauciones especiales”, lo que se vio reflejado en las bajas tasas de discontinuación del tratamiento debido a ADRs observadas para ambas dosis iniciales (7 % y 11,7 %).

En la Tabla 2 se proporciona un resumen de las ADRs frecuentes de diarrea y erupción cutánea/acné calculadas sobre el total de pacientes que recibieron GIOTRIF® como monoterapia en estudios de NSCLC.

Tabla 2: Análisis combinados de eventos de diarrea y erupción cutánea/acné relacionados con el fármaco tomados del total de pacientes que recibieron monoterapia de GIOTRIF® en estudios de NSCLC:

	Pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI (dosis inicial 40 mg/día) N = 497	Pacientes tratados previamente con un EGFR TKI (dosis inicial 50 mg/día) N = 1638
Erupción cutánea/acné de Grado 3 según CTCAE	14,3 %	11,8 %
Diarrea de Grado 3 según CTCAE	9,9 %	17,6 %
Discontinuación debido a erupción cutánea/acné (todos los grados)	1,2 %	1,9 %
Discontinuación debido a diarrea (todos los grados)	0,6 %	4,5 %

De los pacientes que recibieron una dosis inicial de 40 mg, 1 (0,1 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4. Entre los pacientes que recibieron una dosis inicial de 50 mg, 1 (0,1 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4, y 3 (0,2 %) tuvieron diarrea de Grado 4.

En la Tabla 3 se presentan las ADRs clasificadas por SOC y términos preferentes del MedDRA reportados a partir de cualquiera de los grupos de dosis de GIOTRIF®, ordenados

8303



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

por población, obtenidos a partir del total de estudios de NSCLC, con dosis iniciales diarias de 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®.

Tabla 3: Efectos secundarios identificados a partir del total de estudios de NSCLC con dosis diarias iniciales de 40 mg y 50 mg de GIOTRIF® como monoterapia:

Infecciones

Paroniquia

Cistitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito

Deshidratación

Hipopotasemia

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia

Trastornos oculares

Conjuntivitis

Sequedad ocular

Queratitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis

Rinorrea

Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Estomatitis

Queilitis

Dispepsia

Trastornos hepatobiliares

Elevación de la alanina aminotransferasa

Elevación de la aspartato aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Dermatitis acneiforme

Prurito

Piel seca

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

8303



Deterioro renal / Insuficiencia renal

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración
Pirexia

Investigaciones

Descenso de peso

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

La dosis más alta de GIOTRIF® estudiada en un número limitado de pacientes en estudios clínicos de Fase I es de 160 mg una vez al día durante 3 días y de 100 mg una vez al día durante 2 semanas. Las reacciones adversas observadas con esta dosis fueron principalmente de tipo dermatológico (erupción cutánea/acné) y gastrointestinal (especialmente diarrea). Los casos de sobredosis en 2 adolescentes sanos, que involucraron la ingesta de 360 mg de GIOTRIF® cada uno (como parte de una ingesta farmacológica mixta), estuvieron asociados con reacciones adversas al fármaco que consistieron en náuseas, vómitos, astenia, mareos, cefalea, dolor abdominal y elevación de la amilasa (<1,5 veces el límite superior del rango normal [*upper limit of normal*, ULN]). Ambos sujetos se recuperaron de dichos eventos adversos.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de GIOTRIF®. Cuando se sospeche de una sobredosis, se debe suspender GIOTRIF® e instituir cuidado de soporte. Si está indicado, se puede lograr la eliminación del afatinib no absorbido mediante vómitos o lavado gástrico.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Almacenar en su envase original para proteger de la humedad y la luz.

Frasco: Mantener el frasco bien cerrado para proteger de la humedad.

Presentaciones

Blisters: Envases con 14, 21 y 28 comprimidos recubiertos

Frasco: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Industria Alemana.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.



Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.296

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS