

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GIOTRIF 20 mg comprimidos recubiertos con película
GIOTRIF 30 mg comprimidos recubiertos con película
GIOTRIF 40 mg comprimidos recubiertos con película
GIOTRIF 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

GIOTRIF 20 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 20 mg de afatinib (como dimaleato).

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido recubierto con película contiene 118 mg de lactosa (como monohidrato).

GIOTRIF 30 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 30 mg de afatinib (como dimaleato).

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido recubierto con película contiene 176 mg de lactosa (como monohidrato).

GIOTRIF 40 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 40 mg de afatinib (como dimaleato).

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido recubierto con película contiene 235 mg de lactosa (como monohidrato).

GIOTRIF 50 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 50 mg de afatinib (como dimaleato).

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido recubierto con película contiene 294 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

GIOTRIF 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color blanco a amarillento, redondo, biconvexo y biselado, con el código “T20” grabado en un lado y el logo de Boehringer Ingelheim en el otro.

GIOTRIF 30 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color azul oscuro, redondo, biconvexo y biselado, con el código “T30” grabado en un lado y el logo de Boehringer Ingelheim en el otro.

GIOTRIF 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color azul claro, redondo, biconvexo y biselado, con el código “T40” grabado en un lado y el logo de Boehringer Ingelheim en el otro.

GIOTRIF 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color azul oscuro, ovalado y biconvexo, con el código “T50” grabado en un lado y el logo de Boehringer Ingelheim en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

GIOTRIF en monoterapia está indicado para el tratamiento de

- pacientes adultos naïve (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosinquinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR;
- pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con GIOTRIF debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el empleo de terapias antineoplásicas.

Antes de iniciar el tratamiento con GIOTRIF se debe establecer el estado de mutación del EGFR (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día.

Este medicamento se debe tomar sin alimentos. No se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar este medicamento (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Se continuará el tratamiento con GIOTRIF hasta que la enfermedad progrese o hasta que el paciente ya no lo tolere más (ver Tabla 1 debajo).

Escalado de dosis

Se puede considerar la posibilidad de aumentar de forma progresiva la dosis hasta un máximo de 50 mg/día en pacientes que toleraron la dosis inicial de 40 mg/día (es decir, sin presentar diarrea, erupción cutánea, estomatitis y otras reacciones adversas de grado CTCAE > 1) durante el primer ciclo de tratamiento (21 días para el CPNM positivo para la mutación del EGFR y 28 días para el CPNM de histología escamosa). No se debe aumentar la dosis en ningún paciente al que se le ha reducido previamente la dosis. La dosis diaria máxima es de 50 mg.

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas sintomáticas (p. ej., diarrea grave/persistente o reacciones adversas cutáneas) se pueden controlar de forma satisfactoria con la interrupción del tratamiento y la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento con GIOTRIF tal como se describe en la Tabla 1 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1. Información de ajuste de dosis por reacciones adversas

Reacciones adversas CTCAE ^a	Dosis recomendada	
Grado 1 o grado 2	Sin interrupción ^b	Sin ajuste de dosis
Grado 2 (prolongado ^c o intolerable) o grado ≥ 3	Interrupción hasta alcanzar el grado 0/1 ^b	Reanudar con disminuciones de la dosis en fracciones de 10 mg ^d

^a Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI.

^b En caso de diarrea, se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento con antidiarreicos (p. ej., loperamida) que se continuará en caso de diarrea persistente hasta la desaparición de las deposiciones frecuentes y blandas.

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

^d Si el paciente no tolera una dosis de 20 mg/día, se debe considerar la posibilidad de suspender de manera permanente el tratamiento con GIOTRIF.

Se debe considerar una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) si un paciente desarrolla síntomas

respiratorios agudos o presenta síntomas respiratorios que empeoran, en cuyo caso se debe interrumpir el tratamiento hasta evaluar la situación. En caso de diagnosticarse una EPI, se debe suspender el tratamiento con GIOTRIF y se debe iniciar un tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.4).

Dosis olvidada

En caso de olvidar una dosis, se debe tomar dicha dosis ese mismo día tan pronto el paciente se acuerde, pero si faltan menos de 8 horas para la siguiente dosis programada se debe saltar la dosis olvidada.

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

En caso de ser necesario tomar inhibidores de la gp-P, estos se administrarán utilizando dosis fraccionadas, esto es, dejando la máxima separación de tiempo entre la dosis del inhibidor de la gp-P y la dosis de GIOTRIF. Esto quiere decir dejando preferentemente un espacio de 6 horas (para inhibidores de la gp-P administrados dos veces al día) o de 12 horas (para inhibidores de la gp-P administrados una vez al día) respecto a la toma de GIOTRIF (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se observó un aumento de la exposición a afatinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 5.2). No es necesario realizar ajustes de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FGe 60-89 ml/min/1,73 m²), moderada (FGe 30-59 ml/min/1,73 m²) o grave (FGe 15-29 ml/min/1,73 m²). Los pacientes con insuficiencia renal grave (FGe 15-29 ml/min/1,73 m²) deben ser controlados y se debe ajustar la dosis de GIOTRIF en caso de que no se tolere. No se recomienda el tratamiento con GIOTRIF en pacientes con una FGe < 15 ml/min/1,73 m² o sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición a afatinib no cambia de manera significativa en pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh) o moderada (grado B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El uso de GIOTRIF en la población pediátrica para la indicación del CPNM no es apropiado. El tratamiento de niños o adolescentes con GIOTRIF no está respaldado por un ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos con otras enfermedades (ver las secciones 5.1 y 5.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, no se recomienda tratar a niños o adolescentes con este medicamento.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Si los comprimidos no se pueden tragar enteros, se pueden dispersar en 100 ml, aproximadamente, de agua no carbonatada. No se deben utilizar otros líquidos. Se debe echar el comprimido en el agua sin tritularlo y se debe remover el vaso de vez en cuando durante unos 15 minutos hasta que se haya disuelto en partículas muy pequeñas. La dispersión debe consumirse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con unos 100 ml de agua que se deben beber también. La dispersión puede ser administrada también a través de una sonda gástrica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a afatinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se han notificado casos de diarrea, incluidas diarreas graves, durante el tratamiento con GIOTRIF (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, lo que en casos raros ha llevado a la muerte. La diarrea apareció habitualmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento. La diarrea de grado 3 se produjo sobre todo durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Es importante tomar medidas terapéuticas proactivas contra la diarrea tan pronto como se presenten los primeros síntomas, incluyendo una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, en especial durante las primeras 6 semanas del tratamiento. Se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y aumentar de forma progresiva su dosis hasta la dosis máxima aprobada recomendada si es necesario. Los medicamentos antidiarreicos deben ser fácilmente accesibles para los pacientes para iniciar el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea y mantenerlo hasta el cese de la diarrea durante 12 horas. Es posible que los pacientes con diarrea grave tengan que interrumpir y disminuir la dosis o suspender el tratamiento con GIOTRIF (ver sección 4.2). Los pacientes que presenten deshidratación pueden necesitar una reposición hidroelectrolítica por vía intravenosa.

Acontecimientos adversos cutáneos

Se han notificado casos de erupción/acné en pacientes tratados con este medicamento (ver sección 4.8). En general, la erupción se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada que puede aparecer o empeorar en áreas expuestas al sol. Para pacientes que se expongan al sol, se recomienda llevar ropa para protegerse y el uso de protectores solares. La intervención precoz (por ejemplo, con emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con GIOTRIF. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis (ver sección 4.2), intervenciones terapéuticas adicionales y la derivación a un dermatólogo experto en el tratamiento de estos efectos cutáneos.

Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, que incluyen casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento con este medicamento si el paciente desarrolla alteraciones dermatológicas ampollosas, vesiculares o exfoliativas graves (ver sección 4.8).

Sexo femenino, peso corporal bajo e insuficiencia renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes mujeres, pacientes con bajo peso corporal y pacientes con una insuficiencia renal subyacente (ver sección 5.2). Esto puede resultar en un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas, en particular diarrea, erupción/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se han notificado casos de EPI o reacciones adversas parecidas a la EPI (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome del distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluidos fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con GIOTRIF para el CPNM. Se notificaron reacciones adversas parecidas a la EPI en un 0,7 % de los pacientes tratados con GIOTRIF entre todos los ensayos clínicos (incluido el 0,5 % de los pacientes con reacciones adversas parecidas a la EPI de grado ≥ 3 según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Para descartar una posible EPI se debe evaluar de forma cuidadosa a todos los pacientes con un inicio agudo y/o un empeoramiento inexplicable de síntomas respiratorios (disnea, tos, fiebre). Se debe

interrumpir el tratamiento con este medicamento a la espera de los resultados de la evaluación de estos síntomas. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá de forma definitiva el tratamiento con GIOTRIF y se iniciará un tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

Se han notificado casos de fallo hepático, incluidos fallecimientos, durante el tratamiento con este medicamento en menos del 1 % de los pacientes. En estos pacientes, los factores de confusión incluyeron hepatopatías preexistentes y/o comorbilidades asociadas a la progresión del proceso oncológico subyacente. Se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicas en pacientes con hepatopatía preexistente. En los ensayos pivotaes se han observado elevaciones de grado 3 de la alanina-aminotransferasa (ALT) y de la aspartato-aminotransferasa (AST) en el 2,4 % (LUX-Lung 3) y en el 1,6 % (LUX-Lung 8) de los pacientes con pruebas hepáticas normales a nivel basal tratados con 40 mg/día. En LUX-Lung 3, las elevaciones de ALT/AST de grado 3 fueron unas 3,5 veces mayores en pacientes con pruebas hepáticas anormales a nivel basal. En LUX-Lung 8 no hubo elevaciones de ALT/AST de grado 3 en pacientes con pruebas hepáticas anormales a nivel basal (ver sección 4.8). Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento en pacientes que muestran un empeoramiento de la función hepática (ver sección 4.2). Se suspenderá de forma definitiva el tratamiento en pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave durante el tratamiento con GIOTRIF.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal, incluidos fallecimientos, durante el tratamiento con GIOTRIF en el 0,2 % de los pacientes en todos los estudios clínicos controlados aleatorizados. En la mayor parte de los casos, la perforación gastrointestinal estaba asociada a otros factores de riesgo conocidos, entre los que se incluyen los medicamentos concomitantes como, por ejemplo, corticoesteroides, AINE o agentes antiangiogénicos, antecedentes de úlcera gastrointestinal, enfermedad diverticular subyacente, la edad o las metástasis intestinales en las zonas de perforación. En los pacientes que desarrollan una perforación gastrointestinal mientras toman GIOTRIF, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Queratitis

La aparición de síntomas como inflamación aguda o empeoramiento de la inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos enrojecidos debe conllevar la derivación inmediata del paciente a un oftalmólogo. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración (ver sección 4.8).

Función ventricular izquierda

Se ha relacionado la disfunción ventricular izquierda con una inhibición del HER2. De acuerdo con los datos de los estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que este medicamento cause reacciones adversas sobre la contractilidad cardiaca. Sin embargo, este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) alterada o en pacientes con antecedentes de cardiopatía significativa. En pacientes con factores de riesgo cardiacos y pacientes con enfermedades que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar la monitorización de la función cardiaca, incluyendo una evaluación de la FEVI en el momento basal y durante el tratamiento. En los pacientes que presentan signos y síntomas cardiacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardiaca que incluya la evaluación de la FEVI.

En pacientes con una fracción de eyección por debajo del límite inferior de la normalidad para la institución, se debe solicitar una consulta a cardiología y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento.

Interacciones con la glicoproteína P (gp-P)

El tratamiento concomitante con inductores potentes de la gp-P puede disminuir la exposición a

afatinib (ver sección 4.5).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con los sistemas de transporte del medicamento

Efectos de los inhibidores de la gp-P y de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sobre afatinib

Estudios *in vitro* han demostrado que afatinib es un sustrato de la gp-P y de la BCRP. Al administrar el inhibidor potente de la gp-P y la BCRP ritonavir (200 mg dos veces al día durante 3 días) 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de GIOTRIF, la exposición a afatinib aumentó un 48 % (área bajo la curva [AUC_{0-∞}]) y un 39 % (concentración plasmática máxima [C_{max}]). En cambio, cuando se administró ritonavir de forma simultánea o 6 horas después de una dosis de 40 mg de GIOTRIF, la biodisponibilidad relativa de afatinib fue 119 % (AUC_{0-∞}), 104 % (C_{max}), 111 % (AUC_{0-∞}) y 105 % (C_{max}), respectivamente. Por lo tanto, se recomienda administrar inhibidores potentes de la gp-P (entre ellos ritonavir, ciclosporina A, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrólimus, nelfinavir, saquinavir y amiodarona) utilizando dosis fraccionadas, preferentemente a intervalos de 6 horas o 12 horas respecto a la toma de GIOTRIF (ver sección 4.2).

Efectos de los inductores de la gp-P sobre afatinib

El tratamiento previo con rifampicina (600 mg una vez al día durante 7 días), un inductor potente de la gp-P, disminuyó la exposición plasmática a afatinib un 34 % (AUC_{0-∞}) y 22 % (C_{max}) después de la administración de una dosis única de 40 mg de GIOTRIF. Los inductores potentes de la gp-P (entre ellos rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden disminuir la exposición a afatinib (ver sección 4.4).

Efectos de afatinib sobre sustratos de la gp-P

De acuerdo con datos *in vitro*, afatinib es un inhibidor moderado de la gp-P. Sin embargo, en base a datos clínicos se considera improbable que el tratamiento con GIOTRIF provoque cambios en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de la gp-P.

Interacciones con la BCRP

Estudios *in vitro* mostraron que afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP. Afatinib puede aumentar la biodisponibilidad de sustratos de la BCRP administrados por vía oral (entre ellos rosuvastatina y sulfasalazina).

Efecto de los alimentos sobre afatinib

La administración simultánea de una comida rica en grasas y GIOTRIF dio lugar a una disminución significativa de la exposición a afatinib de un 50 % en lo que se refiere a la C_{max} y un 39 % en lo que se refiere al AUC_{0-∞}, aproximadamente. Este medicamento se debe administrar sin alimentos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Como medida de precaución se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con GIOTRIF. Se debe emplear métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y al menos 1 mes después de la finalización de la última dosis.

Embarazo

Desde un punto de vista mecanicista, todos los medicamentos dirigidos al EGFR pueden provocar daños en el feto.

Los estudios en animales con afatinib no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en

términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales no han mostrado signos de teratogenicidad en las dosis comprendidas hasta e inclusive los niveles de dosis letales para las madres. Solo se produjeron cambios adversos a niveles de dosis tóxicos. Sin embargo, las exposiciones sistémicas alcanzadas en animales se situaron en un intervalo similar o por debajo de los niveles observados en pacientes (ver sección 5.3).

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce el riesgo en humanos. Si se administra durante el embarazo o la paciente se quedase embarazada durante o después del tratamiento con GIOTRIF, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado que afatinib se excreta en la leche (ver sección 5.3). Por lo tanto, es probable que afatinib se excrete en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en humanos con afatinib. Los datos toxicológicos preclínicos disponibles han mostrado efectos sobre los órganos reproductores a dosis más altas. Por lo tanto, no se puede descartar un efecto adverso de este medicamento sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GIOTRIF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Durante el tratamiento se han notificado reacciones adversas oculares en algunos pacientes (conjuntivitis, ojo seco, queratitis) (ver sección 4.8), lo que puede afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los tipos de reacciones adversas (RAM) estuvieron generalmente asociados al mecanismo de acción de inhibición del EGFR de afatinib. El resumen de todas las RAM se muestra en la Tabla 2. Las RAM más frecuentes fueron diarrea y acontecimientos adversos relacionados con la piel (ver sección 4.4), así como estomatitis y paroniquia (ver también las Tablas 3, 4 y 5). En general, la reducción de la dosis (ver sección 4.2) condujo a una frecuencia más baja de reacciones adversas frecuentes.

En pacientes tratados con una dosis diaria de 40 mg de GIOTRIF hubo que disminuir la dosis debido a RAM en el 57 % de los pacientes en el estudio LUX-Lung 3 y en el 25 % de los pacientes en el estudio LUX-Lung 8. La suspensión del tratamiento debido a RAM como diarrea y erupción/acné afectó al 1,3 % y 0 % de los pacientes en LUX-Lung 3 y al 3,8 % y 2,0 % en LUX-Lung 8, respectivamente.

Las reacciones adversas parecidas a la EPI se notificaron en el 0,7 % de los pacientes tratados con afatinib. Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, incluidos casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, aunque en estos casos había potenciales alternativas etiológicas (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 resume las frecuencias de RAM procedentes de todos los estudios de CPNM y de la experiencia poscomercialización en los que se administraron dosis diarias de 40 mg o 50 mg de GIOTRIF en monoterapia. Se utilizan los términos siguientes para clasificar las RAM por su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Paroniquia ¹	Cistitis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación Hipocaliemia		
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Ojo seco	Queratitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ² Náuseas Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis Perforación gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares		Alanina-aminotransferasa elevada Aspartato-aminotransferasa elevada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ³ Dermatitis acneiforme ⁴ Prurito ⁵ Piel seca ⁶	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Trastornos de las uñas ⁸		Síndrome de Stevens-Johnson ⁷ Necrólisis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal/ fallo renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia		
Exploraciones complementarias		Peso disminuido		

¹ Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal

² Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa

³ Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁴ Incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acneiforme

⁵ Incluye prurito, prurito generalizado

⁶ Incluye piel seca, piel agrietada

⁷ Basado en la experiencia poscomercialización

⁸ Incluye trastorno de las uñas, onicólisis, toxicidad ungueal, onicoclasia, uña encarnada, depresiones ungueales, onicomadesis, cambio de color de las uñas, distrofia de las uñas, crestas en las uñas y onicogriposis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las RAM muy frecuentes en pacientes tratados con GIOTRIF con una incidencia mínima del 10 % en los pacientes de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 7 se resumen en las Tablas 3 y 4 según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer

(NCI-CTC).

Tabla 3. RAM muy frecuentes en el estudio LUX-Lung 3

Grado según NCI-CTC	GIOTRIF (40 mg/día) N = 229			Pemetrexed/ cisplatino N = 111		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Estomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Queilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatitis acneiforme ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Piel seca ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurito ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Peso disminuido	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal

² Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa

³ Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁴ Incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acneiforme

⁵ Incluye piel seca, piel agrietada

⁶ Incluye prurito, prurito generalizado

Tabla 4. RAM muy frecuentes en el estudio LUX-Lung 7

	GIOTRIF (40 mg/día) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Grado según NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistitis ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipocaliemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Rinorrea ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Estomatitis ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Náuseas	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vómitos	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Trastornos hepato biliares</i>						
Alanina-aminotransferasa elevada	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Piel seca	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurito ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatitis acneiforme ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Pirexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Peso disminuido	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal

² Incluye cistitis, infección del tracto urinario

³ Incluye hipocaliemia, disminución del potasio en sangre

⁴ Incluye rinorrea, inflamación nasal

⁵ Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de mucosa

⁶ Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁷ Incluye prurito, prurito generalizado

⁸ Incluye dermatitis acneiforme, acné

Alteraciones en las pruebas de función hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (entre ellas ALT y AST elevadas) en pacientes tratados con 40 mg de GIOTRIF. En la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y no llevaron a la suspensión del tratamiento. Se produjeron elevaciones de la ALT de grado 2 (> 2,5 a 5,0 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) en < 8 % de los pacientes tratados con este medicamento. Se produjeron elevaciones de grado 3 (> 5,0 a 20,0 veces el LSN) en < 4 % de los pacientes tratados con GIOTRIF (ver sección 4.4).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las RAM muy frecuentes en pacientes tratados con GIOTRIF con una incidencia mínima del 10 % en los pacientes del estudio LUX-Lung 8 se resumen en la Tabla 5 según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC).

Tabla 5. RAM muy frecuentes en el estudio LUX-Lung 8*

	GIOTRIF (40 mg/día) N = 392			Erlotinib N = 395		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Grado según NCI-CTC						
Término preferente de MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Estomatitis ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Náuseas	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatitis acneiforme ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Notificación de la frecuencia de pacientes con AA de cualquier causa

¹ Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal

² Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa

³ Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁴ Incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acneiforme

Alteraciones en las pruebas de función hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (entre ellas ALT y AST elevadas) en pacientes tratados con 40 mg de GIOTRIF. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la suspensión del tratamiento. Se produjeron elevaciones de la ALT de grado 2 en el 1 % de los pacientes tratados con este medicamento. Se produjeron elevaciones de grado 3 en el 0,8 % de los pacientes tratados con GIOTRIF (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La dosis más alta de afatinib estudiada en un número reducido de pacientes en estudios clínicos de fase I fue 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 estas dosis fueron principalmente acontecimientos cutáneos (erupción/acné) y gastrointestinales (en especial diarrea). La sobredosis en 2 adolescentes sanos que ingirieron 360 mg de afatinib cada uno (en el marco de la ingesta de diversos medicamentos) se asoció a acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, astenia, mareo, cefalea, dolor abdominal y aumento de los niveles de amilasa (< 1,5 veces el LSN). Los dos sujetos se recuperaron de estos acontecimientos adversos.

Tratamiento

No se dispone de un antídoto específico para tratar la sobredosis de este medicamento. En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender la administración de GIOTRIF e iniciar un tratamiento de soporte.

Cuando esté indicado, se puede eliminar afatinib no absorbido con la inducción del vómito o con un lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EB03

Mecanismo de acción

Afatinib es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB. Afatinib se une covalentemente y bloquea de forma irreversible las vías de señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.

Efectos farmacodinámicos

Las vías de señalización aberrantes del ErbB desencadenadas por mutaciones del receptor y/o por amplificación y/o por sobreexpresión de ligandos del receptor contribuyen a la aparición de un fenotipo maligno. La mutación en el EGFR define un subtipo molecular distinto de cáncer de pulmón.

En modelos preclínicos de enfermedad con desregulación de las vías del ErbB, afatinib como agente único bloquea de manera eficaz las vías de señalización del receptor ErbB lo que inhibe el crecimiento tumoral e induce la regresión del tumor. Los tumores de CPNM con mutaciones comunes activadoras del EGFR (Del 19, L858R) y varias mutaciones menos comunes del EGFR en el exón 18 (G719X) y en el exón 21(L861Q) son especialmente sensibles al tratamiento con afatinib en escenarios preclínicos y clínicos. Se ha observado actividad limitada preclínica y/o clínica en tumores de CPNM con mutaciones de inserción en el exón 20.

La adquisición de una mutación T790M secundaria es el principal mecanismo de resistencia adquirida a afatinib y la dosis génica del alelo que contiene la mutación T790M se correlaciona con el grado de resistencia *in vitro*. La mutación T790M se encuentra de forma aproximada en el 50 % de los tumores de los pacientes tras la progresión de la enfermedad con afatinib, para los que los TKI del EGFR dirigidos a la mutación T790M se pueden considerar como una opción de línea de tratamiento posterior. Desde la preclínica, se han sugerido otros posibles mecanismos de resistencia a afatinib y, desde la clínica, se ha observado la amplificación del gen *MET*.

Eficacia clínica y seguridad

GIOTRIF en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones del EGFR

LUX-Lung 3

En el contexto de tratamiento de primera línea, se evaluó la eficacia y la seguridad de GIOTRIF en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en un estudio global, aleatorizado, multicéntrico y abierto. Se seleccionó a los pacientes en función de la presencia de 29 mutaciones diferentes del EGFR con un método basado en reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Se aleatorizó a los pacientes (2:1) para recibir GIOTRIF 40 mg una vez al día o hasta 6 ciclos de pemetrexed/cisplatino. De los pacientes aleatorizados, el 65 % fueron mujeres con una edad mediana de 61 años, el estado funcional ECOG basal fue 0 (39 %) o 1 (61 %), el 26 % eran caucásicos y el 72 % eran asiáticos. El 89 % de los pacientes presentaba mutaciones comunes del EGFR (Del 19 o L858R).

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según una revisión independiente; las variables secundarias incluyeron la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva. En el

momento del análisis, realizado el 14 de noviembre de 2013, 176 pacientes (76,5 %) del grupo tratado con afatinib y 70 pacientes (60,9 %) del grupo tratado con quimioterapia presentaron un episodio, es decir, progresión de la enfermedad determinada por una revisión central independiente o muerte, que contribuyó al análisis de la SLP. Los resultados de eficacia se incluyen en la Figura 1 y en las Tablas 6 y 7.

LUX-Lung 6

Se evaluó la eficacia y la seguridad de GIOTRIF en pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico en estadio IIIB/IV y con mutaciones del EGFR en un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto. De manera similar a lo que ocurrió en el estudio LUX-Lung 3, se seleccionó a pacientes con CPNM no tratados con anterioridad en función de la presencia de mutaciones del EGFR utilizando TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Entre los pacientes aleatorizados, el 65 % fueron mujeres, la mediana de edad era de 58 años y todos los pacientes eran de raza asiática. Los pacientes con mutaciones comunes del EGFR representaban el 89 % de la población de estudio.

La variable principal fue la SLP evaluada por una revisión central independiente; las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los dos ensayos demostraron una mejora significativa en la SLP de los pacientes con mutación del EGFR tratados con GIOTRIF, en comparación con los tratados con quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la Figura 1 (LUX-Lung 3) y en las Tablas 6 y 7 (LUX-Lung 3 y 6). La Tabla 7 muestra los resultados de los subgrupos de pacientes con dos mutaciones comunes del EGFR: Del 19 y L858R.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SLP según una revisión independiente por grupo de tratamiento en el estudio LUX-Lung 3 (población total)

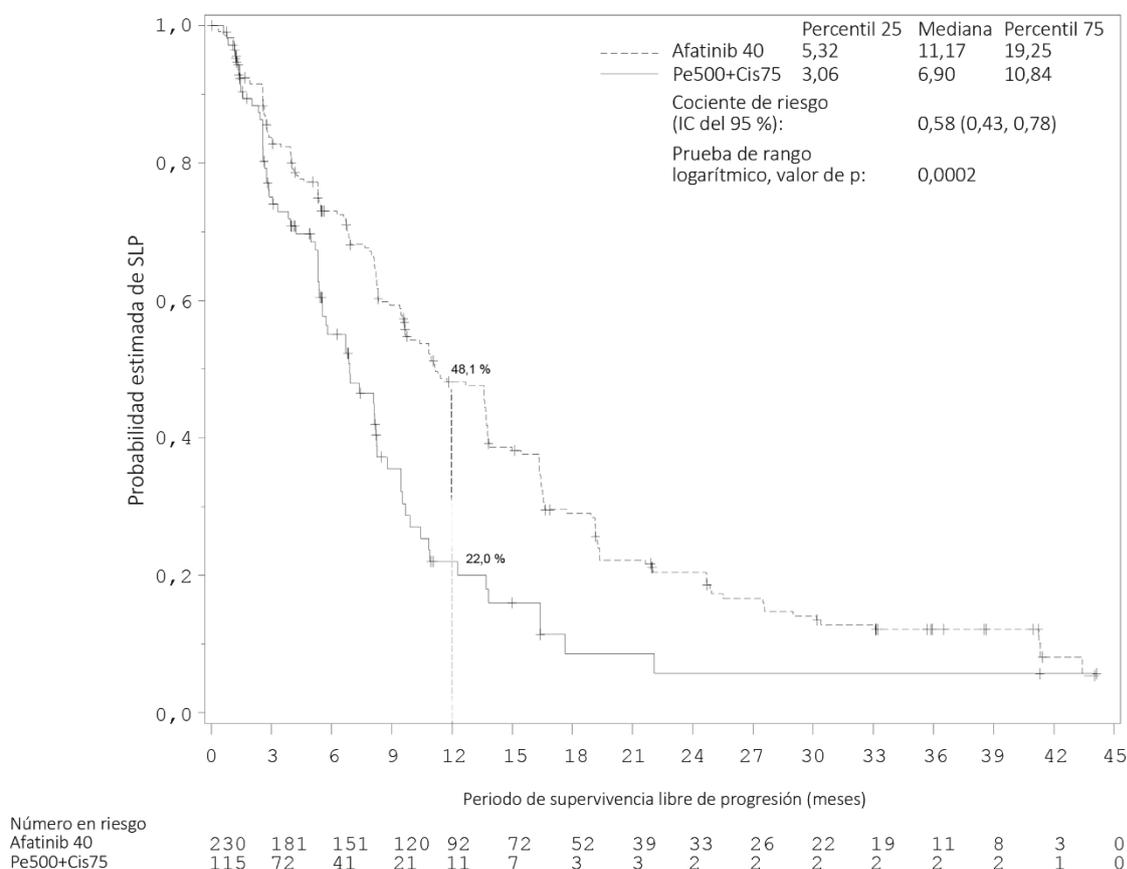


Tabla 6. Resultados de eficacia de GIOTRIF frente a pemetrexed/cisplatino (LUX-Lung 3) y gemcitabina/cisplatino (LUX-Lung 6) (revisión independiente)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ cisplatino (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabina/ cisplatino (N = 122)
Supervivencia libre de progresión Meses (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Valor de p ¹	0,0002		< 0,0001	
Tasa de SLP al cabo de 1 año	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i> , OR) (IC del 95 %)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Valor de p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia Global (SG) Meses (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Valor de p ¹	0,3850		0,6137	

¹ Valor de p para la SLP/SG basado en una prueba de rango logarítmico estratificada; valor de p para la tasa de respuesta objetiva basada en la regresión logística

² RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

Tabla 7. Resultados de eficacia para la SLP y la SG de GIOTRIF frente a pemetrexed/cisplatino (LUX-Lung 3) y gemcitabina/cisplatino (LUX-Lung 6) en los subgrupos de mutación del EGFR predefinidos Del 19 y L858R (revisión independiente)

Del 19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	GIOTRIF (N = 112)	Pemetrexed/ cisplatino (N = 57)	GIOTRIF (N = 124)	Gemcitabina/ cisplatino (N = 62)
Supervivencia libre de progresión Meses (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Valor de p ¹	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia Global (SG) Meses (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Valor de p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	GIOTRIF (N = 91)	Pemetrexed/ cisplatino (N = 47)	GIOTRIF (N = 92)	Gemcitabina/ cisplatino (N = 46)
Supervivencia libre de progresión Meses (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Valor de p ¹	0,2191		< 0,0001	
Supervivencia Global (SG) Meses (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC del 95 %)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Valor de p ¹	0,2919		0,3432	

¹ Valor de p para la SLP/SG basado en una prueba de rango logarítmico estratificada

En el subgrupo predefinido de mutaciones comunes (Del 19 y L858R combinadas) para GIOTRIF y quimioterapia, la mediana de la SLP fue de 13,6 meses frente a 6,9 meses (HR 0,48; IC del 95 %: 0,35-0,66; p < 0,0001; N = 307) en el estudio LUX-Lung 3, y de 11,0 meses frente a 5,6 meses (HR 0,24; IC del 95 %: 0,17-0,35; p < 0,0001; N = 324) en el estudio LUX-Lung 6, respectivamente.

El aumento de la SLP se acompañó de una mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad y se retrasó el tiempo hasta el deterioro (ver Tabla 8). Las puntuaciones medias a lo largo del tiempo para la calidad de vida en general, el estado de salud global y las funciones físicas, de rol, cognitivas, sociales y emocionales fueron significativamente mejores para GIOTRIF.

Tabla 8. Resultados de síntomas para GIOTRIF frente a quimioterapia en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 (QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC)

	LUX-Lung 3		
	Tos	Disnea	Dolor
% de pacientes que mejoraron ^a	67 % frente a 60 %; p = 0,2133	65 % frente a 50 %; p = 0,0078	60 % frente a 48 %; p = 0,0427
Retraso de la mediana de tiempo hasta el deterioro (meses) ^{a,b}	27,0 frente a 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 frente a 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 frente a 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Tos	Disnea	Dolor
% de pacientes que mejoraron ^a	76 % frente a 55 %; p = 0,0003	71 % frente a 48 %; p < 0,0001	65 % frente a 47 %; p = 0,0017
Retraso de la mediana de tiempo hasta el deterioro (meses) ^{a,b}	31,1 frente a 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 frente a 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 frente a 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

^a Valores presentados para GIOTRIF comparado con quimioterapia, valor de p basado en la regresión logística

^b Valor de p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rango logarítmico estratificada

LUX-Lung 2

El estudio LUX-Lung 2 fue un ensayo de fase II con un único grupo en el que participaron 129 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB o IV con mutaciones del EGFR no tratados previamente con TKI del EGFR. Se asignó a los pacientes a un tratamiento de primera línea (N = 61) o a un tratamiento de segunda línea (N = 68) (es decir, después del fracaso de un tratamiento quimioterápico previo). En 61 pacientes sometidos a tratamiento de primera línea, la TRO confirmada fue del 65,6 % y la TCE fue del 86,9 % de acuerdo con la revisión independiente. La SLP mediana fue de 12,0 meses según la revisión independiente. La eficacia alcanzó niveles altos similares en el grupo de pacientes sometidos a quimioterapia previa (N = 68; TRO 57,4 %; SLP mediana de 8 meses según la revisión independiente). La SG mediana actualizada para primera y segunda línea fue 31,7 meses y 23,6 meses, respectivamente.

LUX-Lung 7

El estudio LUX-Lung 7 es un ensayo aleatorizado, global y abierto de fase IIb que investiga la eficacia y la seguridad de GIOTRIF en pacientes con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en primera línea de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados según la presencia de mutaciones activadoras del EGFR (Del 19 y/o L858R) utilizando el kit TheraScreen[®] EGFR RGQ PCR de Qiagen Manchester Ltd. Los pacientes (N = 319) fueron aleatorizados (1:1) para recibir GIOTRIF[®] 40 mg por vía oral una vez al día (N = 160) o gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día (N = 159). La aleatorización se estratificó de acuerdo con el tipo de mutación del EGFR (Del 19; L858R) y la presencia de metástasis cerebrales (sí; no).

De entre los pacientes aleatorizados, el 62 % fueron mujeres, la mediana de edad fue de 63 años, el 16 % de los pacientes tenían metástasis cerebrales, el estado funcional ECOG inicial fue 0 (31 %) o 1 (69 %), el 57 % eran asiáticos y el 43 % no eran asiáticos. Los pacientes presentaban una muestra tumoral con una mutación del EGFR clasificada como delección en el exón 19 (58 %) o sustitución L858R en el exón 21 (42 %).

Las variables coprincipales incluyen la SLP mediante revisión independiente y la SG. Las variables secundarias incluyen la TRO y la TCE. GIOTRIF mejoró de manera significativa la SLP y la TRO en pacientes positivos para la mutación del EGFR en comparación con gefitinib. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de eficacia de GIOTRIF comparado con gefitinib (LUX-Lung 7) basándose en el análisis principal a fecha de agosto de 2015.

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Cociente de riesgo (Hazard Ratio)/Cociente de posibilidades (odds ratio) (IC del 95 %) Valor de p²
Mediana de la SLP (meses), población global del ensayo	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Tasa de SLP a los 18 meses	27 %	15 %	
Tasa de SLP a los 24 meses	18 %	8 %	
Mediana de la SG (meses)¹, población global del ensayo	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
Vivos a los 18 meses	71 %	67 %	
Vivos a los 24 meses	61 %	51 %	
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)³	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹ Resultados de la SG basados en el análisis principal de la SG a fecha de abril de 2016 con unas tasas de acontecimientos de 109 (68,1 %) y 117 (73,6 %) en los grupos de GIOTRIF y gefitinib, respectivamente

² Valor de p para la SLP/SG basado en la prueba de rango logarítmico estratificada; valor de p para la tasa de respuesta objetiva basado en la regresión logística estratificada

³ RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

El cociente de riesgo de la SLP para los pacientes con mutaciones Del 19 y mutaciones L858R fue de 0,76 (IC del 95 % [0,55, 1,06]; p = 0,1071) y de 0,71 (IC del 95 % [0,47, 1,06]; p = 0,0856) para afatinib y gefitinib, respectivamente.

Análisis de la eficacia de GIOTRIF en pacientes no tratados previamente con TKI del EGFR que presentan tumores portadores de mutaciones poco frecuentes del EGFR (LUX-Lung 2, 3 y 6)

En tres ensayos clínicos de GIOTRIF con genotipado tumoral prospectivo (ensayos de fase III LUX-Lung 3 y 6, y ensayo de fase II con un único grupo LUX-Lung 2), se realizó un análisis de los datos de un total de 75 pacientes no tratados previamente con TKI que presentaban adenocarcinomas pulmonares avanzados (estadio IIIb-IV) portadores de mutaciones poco frecuentes del EGFR, que se definieron como todas las mutaciones excepto Del 19 y L858R. Los pacientes recibieron tratamiento con GIOTRIF 40 mg (los tres ensayos) o 50 mg (LUX-Lung 2) por vía oral una vez al día.

En pacientes con tumores portadores de las mutaciones de sustitución G719X (N = 18), L861Q (N = 16) o S768I (N = 8), la TRO confirmada fue del 72,2 %, 56,3 %, 75,0 %, respectivamente, y la mediana de la duración de la respuesta fue de 13,2 meses, 12,9 meses y 26,3 meses, respectivamente.

En pacientes con tumores portadores de inserciones en el exón 20 (N = 23), la TRO confirmada fue del 8,7 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 7,1 meses. En pacientes con tumores portadores de mutaciones T790M *de novo* (N = 14), la TRO confirmada fue del 14,3 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 8,3 meses.

GIOTRIF en pacientes con CPNM de histología escamosa

La eficacia y seguridad de GIOTRIF como tratamiento de segunda línea para pacientes con CPNM avanzado de histología escamosa se investigó en LUX-Lung 8, un estudio de fase III global, aleatorizado y abierto. Los pacientes que recibieron al menos 4 ciclos de terapia basada en platino durante el tratamiento de primera línea posteriormente fueron aleatorizados 1:1 para recibir 40 mg

diarios de GIOTRIF o 150 mg de erlotinib hasta la progresión. La aleatorización se estratificó por raza (asiática oriental frente a no asiática oriental). La variable principal fue la SLP; la SG fue la variable secundaria clave. Otras variables secundarias incluyeron la TRO, la TCE, el cambio en el tamaño del tumor y la CdV-RS.

Entre los 795 pacientes aleatorizados, la mayoría fueron hombres (84 %), blancos (73 %), fumadores o exfumadores (95 %) con un estado funcional ECOG basal de 1 (67 %) y de 0 (33 %).

GIOTRIF en segunda línea mejoró de forma significativa la SLP y la SG de los pacientes con CPNM de histología escamosa en comparación con erlotinib. Los resultados de eficacia en el momento del análisis principal de la SG que incluía todos los pacientes aleatorizados se resumen en la Figura 2 y en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia para GIOTRIF comparado con erlotinib en LUX-Lung 8, basándose en el análisis principal de la SG, incluyendo todos los pacientes aleatorizados.

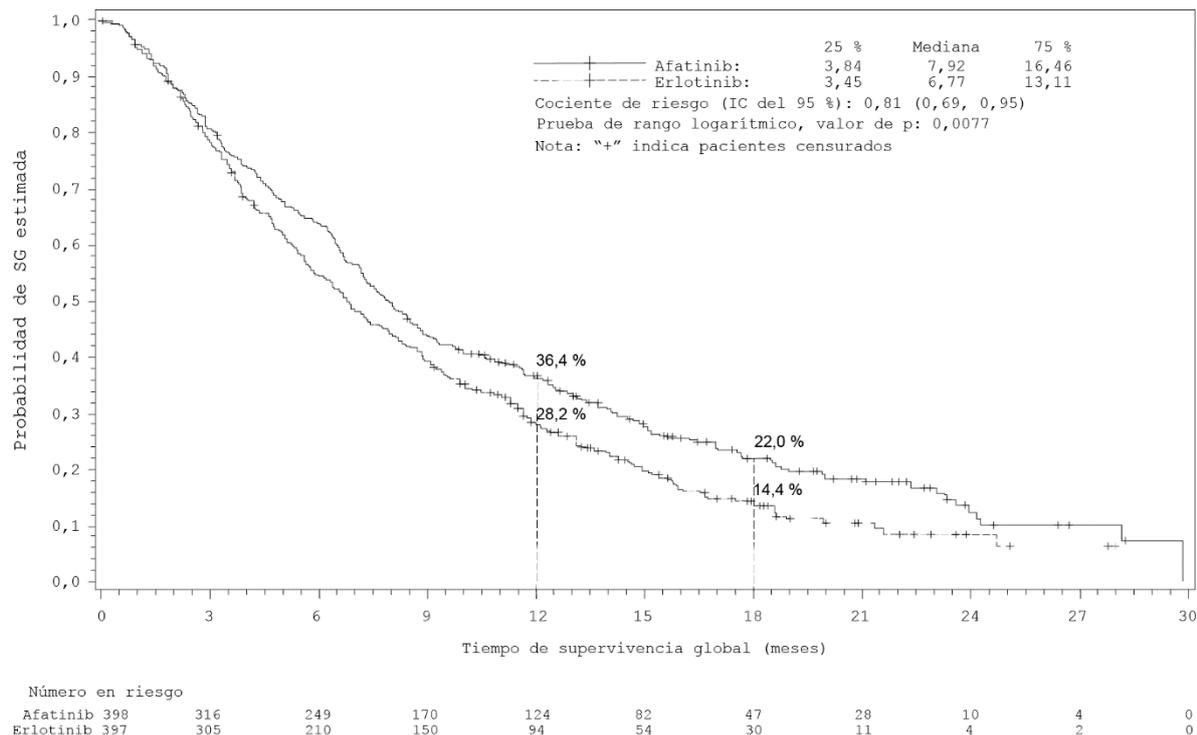
	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (N = 397)	Cociente de riesgo (<i>Hazard Ratio</i>)/Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %)	Valor de p²
SLP Meses (mediana)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69; 0,96)	0,0103
SG Meses (mediana)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69; 0,95)	0,0077
Vivos a los 12 meses	36,4 %	28,2 %		
Vivos a los 18 meses	22,0 %	14,4 %		
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)¹	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98; 4,32)	0,0551
Duración de la respuesta Meses (mediana)	7,29	3,71		

¹ RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

² Valor de p para la SLP/SG basado en la prueba de rango logarítmico estratificada; valor de p para la tasa de respuesta objetiva basado en la regresión logística

El cociente de riesgo de la supervivencia global en pacientes < 65 años de edad fue de 0,68 (IC del 95 %: 0,55; 0,85) y en pacientes de 65 años de edad o mayores fue de 0,95 (IC del 95 %: 0,76; 1,19).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la SG por grupo de tratamiento en LUX-Lung 8



El beneficio de la SLP estuvo acompañado por la mejora en los síntomas relacionados con la enfermedad y el retraso del tiempo hasta el deterioro (ver Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de los síntomas para GIOTRIF comparado con erlotinib en el estudio LUX-Lung 8 (QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC)

	Tos	Disnea	Dolor
% de pacientes que mejoraron^{a,c}	43 % frente a 35 %; p = 0,0294	51 % frente a 44 %; p = 0,0605	40 % frente a 39 %; p = 0,7752
Retraso del tiempo hasta el deterioro (meses)^{b,c}	4,5 frente a 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 frente a 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 frente a 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

^a Valores presentados para GIOTRIF comparado con erlotinib, valor de p basado en la regresión logística

^b Valor de p para el tiempo hasta el deterioro basado en la prueba de rango logarítmico estratificada

^c Los valores de p no se ajustaron para multiplicidad

No se ha establecido la eficacia en los tumores negativos para EGFR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en todos los grupos de la población pediátrica en las indicaciones del CPNM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). No obstante, el desarrollo para la población pediátrica se realizó en pacientes pediátricos con otras enfermedades.

En un ensayo abierto de fase I/II, de aumento escalonado de la dosis y multicéntrico, se evaluó la seguridad y eficacia de GIOTRIF en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años de edad con tumores neuroectodérmicos, rhabdomyosarcoma y/u otros tumores sólidos con desregulación conocida de la vía de ErbB independientemente de la histología tumoral, recidivantes o refractarios. Se trató a un total de 17 pacientes en la parte del ensayo de búsqueda de dosis. En la parte del ensayo de ampliación con la dosis máxima tolerada (DMT), 39 pacientes seleccionados en función de biomarcadores de desregulación de la vía de ErbB recibieron GIOTRIF a una dosis de 18 mg/m²

diarios. En esta parte de ampliación, no se observaron respuestas objetivas en 38 pacientes, incluidos 6 pacientes con glioma de alto grado (GAG) refractario, 4 pacientes con glioma pontino intrínseco difuso (GPID), 8 pacientes con ependimoma y 20 pacientes con otros tipos histológicos. Un paciente con un tumor neuroglial del encéfalo con una fusión génica CLIP2-EGFR experimentó una respuesta parcial confirmada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). El perfil de reacciones adversas de GIOTRIF en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad observado en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de GIOTRIF se observaron C_{max} de afatinib de 2 a 5 horas después de la administración, aproximadamente. Los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ aumentaron algo más que proporcionalmente en el intervalo de dosis entre 20 mg y 50 mg de GIOTRIF. La exposición sistémica a afatinib disminuye un 50 % (C_{max}) y un 39 % ($AUC_{0-\infty}$) cuando se administra con una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Según datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos en estudios clínicos de diversos tipos de tumores, el $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó un promedio de un 26 % cuando se ingirieron alimentos en las 3 horas anteriores y en la hora siguiente a la toma de GIOTRIF. Por lo tanto, no se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar GIOTRIF (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Distribución

La unión *in vitro* de afatinib a proteínas plasmáticas humanas es del 95 %, aproximadamente. Afatinib se une a las proteínas tanto de forma no covalente (unión típica de las proteínas) como covalente.

Biotransformación

Las reacciones metabólicas mediadas por enzimas desempeñan un papel insignificante para afatinib *in vivo*. Los principales metabolitos circulantes de afatinib fueron aductos covalentes con proteínas.

Eliminación

En el ser humano, afatinib se excreta principalmente por las heces. Después de la administración de una solución oral de 15 mg de afatinib, se recuperó el 85,4 % de la dosis en las heces y el 4,3 % en la orina. El 88 % de la dosis recuperada correspondió al compuesto original de afatinib. Afatinib se elimina con una semivida efectiva de 37 horas, aproximadamente. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de afatinib se alcanzaron en un plazo de 8 días después de la administración múltiple de afatinib, dando lugar a una acumulación de 2,77 veces ($AUC_{0-\infty}$) y de 2,11 veces (C_{max}). En los pacientes tratados con afatinib durante más de 6 meses, se calculó una semivida terminal de 344 h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Menos del 5 % de una dosis única de afatinib se excreta a través de los riñones. La exposición a afatinib en sujetos con insuficiencia renal se comparó con voluntarios sanos tras una dosis única de 40 mg de GIOTRIF. Los sujetos con insuficiencia renal moderada ($n = 8$, FGe 30-59 ml/min/1,73 m², de acuerdo con la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal [*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD]) tuvieron una exposición del 101 % (C_{max}) y del 122 % (AUC_{0-tz}) en comparación con sus controles sanos. Los sujetos con insuficiencia renal grave ($n = 8$, FGe 15-29 ml/min/1,73 m², de acuerdo con la fórmula MDRD) tuvieron una exposición del 122 % (C_{max}) y del 150 % (AUC_{0-tz}) en comparación con sus controles sanos. De acuerdo con este ensayo y el análisis farmacocinético poblacional de los datos derivados de ensayos clínicos en diferentes tipos de tumor, se concluye que no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FGe 60-89 ml/min/1,73 m²), moderada (FGe 30-59 ml/min/1,73 m²) o grave (FGe 15-29 ml/min/1,73 m²). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia grave deben ser controlados (ver más abajo “Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales” y sección 4.2). GIOTRIF no se ha estudiado en pacientes con una FGe < 15 ml/min/1,73 m² o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Afatinib se elimina principalmente por vía biliar y fecal. La exposición en sujetos con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh) o moderada (grado B de Child-Pugh) fue similar a la de voluntarios sanos después de una dosis única de 50 mg de GIOTRIF. Esto concuerda con los datos farmacocinéticos poblacionales de estudios clínicos en diversos tipos de tumores (ver más abajo “Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales”). Aparentemente no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética de afatinib en sujetos con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh) (ver sección 4.4).

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional en 927 pacientes con cáncer (764 con CPNM) tratados con GIOTRIF en monoterapia. No se consideró necesario ajustar la dosis inicial para ninguna de las covariables siguientes estudiadas.

Edad

No se observó un impacto significativo de la edad (intervalo: 28 años-87 años) en la farmacocinética de afatinib.

Peso corporal

La exposición plasmática ($AUC_{\tau,ss}$) aumentó un 26 % en un paciente de 42 kg (percentil 2,5) y disminuyó un 22 % en un paciente de 95 kg (percentil 97,5) respecto a un paciente que pesa 62 kg (peso corporal mediano en la población total de pacientes).

Sexo

La exposición plasmática fue un 15 % mayor ($AUC_{\tau,ss}$, corregido para el peso corporal) en las pacientes mujeres respecto a los pacientes varones.

Raza

La raza careció de efecto sobre la farmacocinética de afatinib según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a pacientes asiáticos, de raza blanca y de raza negra. Los datos sobre grupos de raza negra fueron escasos.

Insuficiencia renal

La exposición a afatinib aumentó moderadamente con valores decrecientes de aclaramiento de la creatinina (CrCl, calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault), es decir, para un paciente con un CrCl de 60 ml/min o 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 ml/min o 120 ml/min, respectivamente, en comparación con un paciente con un CrCl de 79 ml/min (CrCl mediano en la población total de pacientes analizada).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una insuficiencia hepática leve y moderada, diagnosticada mediante pruebas de función hepática anormales, no se relacionaron con cambios significativos en la exposición a afatinib. Se dispone de pocos datos en relación con la insuficiencia hepática moderada y grave.

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes con un impacto significativo en la exposición a afatinib fueron: estado funcional ECOG, niveles de lactato-deshidrogenasa, niveles de fosfatasa alcalina y proteínas totales. No se consideró que los tamaños de los efectos individuales de estas covariables fueran clínicamente significativos. El tabaquismo, el consumo de alcohol (pocos datos) o la presencia de metástasis hepáticas no tuvieron un impacto significativo en la farmacocinética de afatinib.

Población pediátrica

Tras la administración de 18 mg/m² de afatinib, la exposición en estado estacionario (AUC y C_{max}) en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años de edad fue similar a la observada en adultos

tratados con 40-50 mg de afatinib (ver también la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Información adicional sobre las interacciones con otros medicamentos

Interacciones con sistemas de transporte por captación

Los datos *in vitro* obtenidos indicaron una escasa probabilidad de interacciones de afatinib con otros medicamentos debido a la inhibición de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 y OCT3.

Interacciones con las enzimas del citocromo P450 (CYP)

En humanos se halló que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas juegan un papel insignificante en el metabolismo de afatinib. Aproximadamente, el 2 % de la dosis de afatinib fue metabolizada por la FMO3 y la N-desmetilación dependiente de CYP3A4 fue demasiado baja como para ser detectada a nivel cuantitativo. Afatinib no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas CYP. Por lo tanto, es improbable que este medicamento interactúe con otros medicamentos que modulan o se metabolizan por las enzimas CYP.

Efecto de la inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) sobre afatinib

Los datos *in vitro* indicaron que es poco probable que se produzcan interacciones de otros medicamentos con afatinib debido a la inhibición de la UGT1A1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral de dosis únicas a ratones y ratas puso de manifiesto una toxicidad potencial aguda baja para afatinib. En estudios a dosis repetidas por vía oral durante un periodo de hasta 26 semanas en ratas o 52 semanas en cerdos enanos, los efectos principales se identificaron en la piel (cambios dérmicos, atrofia epitelial y foliculitis en ratas), el tracto gastrointestinal (diarrea, erosiones en el estómago, atrofia epitelial en ratas y cerdos enanos) y los riñones (necrosis papilar en ratas). Según los hallazgos, estos cambios se produjeron a niveles de exposición bajos, en el intervalo normal o por encima de los niveles clínicamente relevantes. Además, en ambas especies se observó una atrofia epitelial en diversos órganos mediada por efectos farmacodinámicos.

Toxicidad para la reproducción

Como consecuencia de su mecanismo de acción, todos los medicamentos dirigidos al EGFR, entre ellos GIOTRIF, pueden causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embrionario realizados con afatinib no mostraron efectos teratogénicos. La exposición sistémica total (AUC) respectiva fue ligeramente superior (2,2 veces en las ratas) o inferior (0,3 veces en los conejos) en comparación con los niveles en pacientes.

Afatinib radiomarcado administrado por vía oral a ratas el día 11 del periodo de lactancia pasó a la leche materna.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas machos y hembras con administración del medicamento hasta la dosis máxima tolerada no mostró un impacto significativo en la fertilidad. La exposición sistémica total (AUC₀₋₂₄) en ratas machos y hembras se situó en el intervalo normal o por debajo de la observada en pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente).

Un estudio realizado en ratas hasta las dosis máximas toleradas no puso de manifiesto un impacto significativo en el desarrollo prenatal y postnatal. La exposición sistémica total (AUC₀₋₂₄) máxima en ratas hembras fue inferior a la observada en pacientes (0,23 veces).

Fototoxicidad

Una prueba 3T3 *in vitro* concluyó que afatinib puede tener potencial fototóxico.

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con GIOTRIF.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Crospovidona (tipo A)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

GIOTRIF 20 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Polisorbato 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 y 50 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Polisorbato 80 (E433)
Laca de aluminio de carmín de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de PVC/PVDC. Cada blíster se envasa junto con un sobre desecante en una bolsa de aluminio laminado que contiene 7 × 1 comprimidos recubiertos con película. Tamaños de envases de 7 × 1, 14 × 1 o 28 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GIOTRIF 20 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/879/001

EU/1/13/879/002

EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/879/004

EU/1/13/879/005

EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008

EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/879/010

EU/1/13/879/011

EU/1/13/879/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/septiembre/2013

Fecha de la última renovación: 16/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19/junio/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

GIOTRIF 20 mg, PVP IVA: 2.043,53 €

GIOTRIF 30 mg, PVP IVA: 2.043,53 €

GIOTRIF 40 mg, PVP IVA: 2.043,53 €

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Diagnóstico hospitalario.

La indicación de tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino no está reembolsada por el SNS.