FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GIOTRIF COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
19 MAY 2016
Nº Ref.: MT683910/13
Nº Registro: F-20363/13
Firma Profesional:

GIOTRIF®
AFATINIB

Composición
Cada comprimido recubierto contiene:
Afatinib 20 mg
(como afatinib dimaleato)

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario**

~~*Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio~~
~~*Recubrimiento:* hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80~~

o

Afatinib 30 mg ó 40 mg
(como afatinib dimaleato)

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario**

~~*Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, crospovidona, estearato de magnesio~~
~~*Recubrimiento:* hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, colorante con indigotina en hidróxido de aluminio (se utiliza únicamente para los comprimidos de 30 mg y 40 mg)~~

Indicaciones
GIOTRIF® ~~está indicado para el tratamiento de pacientes con~~ **Es un inhibidor de kinasa indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, cuyos tumores posean mutaciones de los receptores de factor de crecimiento epidérmico de tipo de eliminación de exón 19 ó mutación por sustitución en el exón 21 (L858R), detectado por medio de un test aprobado por la FDA.**

- ~~cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). [1]~~

NSCLC localmente avanzado o metastásico de histología escamosa, con progresión al recibir quimioterapia basada en platino o posteriormente. [2]

Dosis y Administración

La dosis recomendada de GIOTRIF®

- para los pacientes con NSCLC positivo para mutación del EGFR, no tratados previamente con un inhibidor de la tirosina kinasa del EGFR (pacientes nuevos al tratamiento con un EGFR TKI) es 40 mg por vía oral una vez al día [1,5]
- para los pacientes con NSCLC positivo para mutación del EGFR tratados previamente con un EGFR TKI es 50 mg por vía oral una vez al día. [1,3,4]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- para los pacientes con NSCLC escamoso que han recibido previamente régimen de primera línea con platino es 40 mg por vía oral una vez al día [2]

GIOTRIF® se debe administrar sin alimentos. No se deben consumir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de haber tomado GIOTRIF® (ver "Interacciones" y "Farmacocinética"). [6,7] Los comprimidos deben tragarse enteros, con agua. [6]

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 un máximo de 50 mg/día en los pacientes que toleren una dosis inicial de 40 mg/día (es decir, ausencia de diarrea, erupción cutánea (rash), estomatitis y otros eventos relacionados con el fármaco de Grado > 1 según los CTCAE) en el primer ciclo de tratamiento (para la definición de ciclo de tratamiento ver Propiedades farmacológicas). La dosis no se debe ajustar en los pacientes con una reducción de dosis anterior. No está recomendado el ajuste de dosis en pacientes tratados previamente con un EGFR TKI. [1,5]

La dosis diaria máxima en todos los casos es 50 mg. [3,4]

Ajuste de dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas sintomáticas al medicamento (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 (EAs) específicos relacionados con el medicamento, ver "Advertencias y precauciones especiales"). [1]

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 ≥ 3	Interrumpir hasta 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 [7]
[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®

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 que 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"]. [9]

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 debe tomar dentro de las próximas 8 horas, entonces la dosis omitida no se debe tomar [10].

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad, la farmacocinética y la eficacia de GIOTRIF® no se han estudiado en un estudio dedicado a pacientes con insuficiencia renal. En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales (ver "Farmacocinética"), no es necesario realizar ajustes de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [7, 10]. No está recomendado el tratamiento con GIOTRIF® en pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min). [1]

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) (ver "Farmacocinética"). [10, 11]No es necesario realizar ajustes en la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. GIOTRIF® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). No está recomendado el tratamiento con GIOTRIF® en esta población [1].

Edad, raza, sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis en función de la edad, la raza o el sexo del paciente (ver "Farmacocinética") [10].

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 (ver "Advertencias y precauciones especiales", "Interacciones" y "Farmacocinética"). [12]

Método alternativo de administración

Si no es posible administrar los comprimidos enteros, los comprimidos de GIOTRIF® se pueden disolver en aproximadamente 100 ml de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos. El comprimido debe colocarse en el agua, sin aplastarlo, y se debe revolver de tanto en tanto el líquido durante 15 minutos hasta que el comprimido se desintegre en partículas muy pequeñas. La dispersión se debe ingerir de inmediato. El vaso se debe enjuagar con aproximadamente 100 ml de agua, que también se debe beber. [13] La dispersión también se puede administrar mediante una sonda gástrica. [14]

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 que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. [1] La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento [9]. La diarrea de Grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento [5]. El manejo 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 (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada máxima recomendada. Los antidiarreicos deben ser fácilmente asequibles 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. [3, 5] Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir y reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® (ver "Posología y administración"). [1] En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa. [8]

Eventos adversos cutáneos
En pacientes tratados con GIOTRIF® se ha informado erupción cutánea/acné (ver "Efectos secundarios"). [1] 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 el tratamiento continuo con GIOTRIF®. [9]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes con reacciones cutáneas prolongadas o severas también pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis (ver "Posología y administración") [1], intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros que sugieren síndrome de Stevens-Johnson [9]. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos severos.

Sexo femenino, bajo peso corporal y deterioro renal subyacente

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 [10] (ver "Farmacocinética"). Esto podría resultar en un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por EGFR, como diarrea, erupción cutánea/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo. [1]

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 % en pacientes tratados con GIOTRIF® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado ≥3 según los CTCAE). [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 los 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"). [9]

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 una progresión de la malignidad subyacente. [9] Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con enfermedad hepática preexistente. [1] La interrupción de la dosis de GIOTRIF® puede ser 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. [9]

Queratitis
Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, 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"). [9]

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®. [1]

Interacciones con la glicoproteína 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"). [9]

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los estudios no clínicos con afatinib no han revelado ningún signo de teratogenia hasta los niveles de dosis maternalmente letales, inclusive. Los cambios adversos estuvieron limitados a niveles de dosis francamente tóxicos (ver "Toxicología"). [15, 16]
No existe ningún estudio en mujeres embarazadas en los que se haya utilizado GIOTRIF®. Por lo tanto, el riesgo potencial para los seres humanos es desconocido. 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. [17] Si GIOTRIF® se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe GIOTRIF®, se le debe informar del potencial riesgo para el feto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Lactancia
En base a los datos no clínicos (ver "Toxicología"), es probable que afatinib sea excretado en la leche humana. [18] 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 "Toxicología"). [19] 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

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

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. [20,21] Los datos clínicos indican que la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes de la P-gp pueden alterar la exposición a afatinib. [22,23] 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. [12] 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. [23] (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 $C_{máx}$ y de un 39 % en lo que respecta al $ABC_{0-\infty}$. [6] GIOTRIF® se debe administrar lejos de las comidas (ver "Posología y administración" y "Farmacocinética").

EFECTOS SECUNDARIOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La evaluación de seguridad de GIOTRIF® se basa en datos obtenidos de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización. [9]

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 debido a 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. [5]

En el estudio de apoyo 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 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 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. [3]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el estudio pivotal LUX-Lung 8 (1200.125), un total de 392 pacientes con NSCLC escamoso fueron tratados con GIOTRIF® con una dosis inicial de 40 mg administrada una vez al día y un total de 395 pacientes fueron tratados con 150 mg de erlotinib una vez al día. Después del primer ciclo de tratamiento (28 días) se ajustó la dosis de GIOTRIF® a 50 mg en 39 pacientes (10%). La incidencia general de ADR en los pacientes tratados con GIOTRIF® o erlotinib fue del 93% vs. 81% respectivamente. La incidencia de ADR de diarrea fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos que recibieron erlotinib (70% vs. 33%), mientras que la incidencia de exantema/acné fue similar en ambos grupos (67% vs. 67%). En el 27 % de los pacientes tratados con GIOTRIF® hubo reducciones de dosis. El tratamiento se discontinuó a raíz de ADR en el 11% de los pacientes tratados con GIOTRIF®, y en el 5% de los pacientes tratados con erlotinib. [24]

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

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 estudios de NSCLC en pacientes con mutaciones del EGFR o enriquecidos por las mismas. El tipo de histología predominante en esta población de pacientes fue el adenocarcinoma de pulmón. 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 de 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 %). [9]

En la Tabla 2 se proporciona un resumen de las ADRs frecuentes de diarrea y erupción cutánea/acné en una población con NSCLC positivo para mutación del EGFR o enriquecida por la misma, tratada con GIOTRIF® como monoterapia en estudios clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2: Análisis combinados de eventos de diarrea y erupción cutánea/acné relacionados con el fármaco tomados de una población con NSCLC positivo para mutación del EGFR o enriquecida por la misma que recibió monoterapia de GIOTRIF® en estudios clínicos:

	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 paciente (0,2 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4. Entre los pacientes que recibieron una dosis inicial de 50 mg, 1 paciente (0,1 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4, y 3 (0,2 %) tuvieron diarrea de Grado 4. [9]

La seguridad de la monoterapia de GIOTRIF® se evaluó en el estudio LUX-Lung 8 en pacientes con carcinoma de pulmón de células escamosas que recibieron una dosis inicial de 40 mg. Las ADR más frecuentes estuvieron asociadas con el modo de acción inhibitorio del EGFR que posee GIOTRIF® y fueron concordantes con las observadas en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. La mayoría de los pacientes con ADR (65%) tuvo eventos de Grado 1 o 2. La ADR de Grado 3 / 4 de los CTCAE de diarrea se produjo en el 9,9% / 0,5% de los pacientes. La tasa de exantema de grado 3 de los CTCAE relacionada con el fármaco fue del 5,9%. Las ADR condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 11% de los pacientes. La discontinuación del tratamiento debido a las ADR de diarrea y exantema/acné independientemente del grado de severidad, se produjo en el 3,8% y el 2,0% de los pacientes. [24]

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 por población, obtenidos a partir del total de estudios de NSCLC, con dosis iniciales diarias de 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®. [9, 25]

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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Infecciones e infestaciones
Paroniquia
Cistitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Disminución del apetito
Deshidratación
Hipokalemia

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 (estomatitis)
Dispepsia
Náuseas
Vómitos

Trastornos hepatobiliares
Elevación de la alanina aminotransferasa
Elevación de la aspartato aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción cutánea (Rash)
Dermatitis acneiforme
Prurito
Piel seca
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios
Deterioro renal / Insuficiencia renal

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Pirexia

Investigaciones
Descenso de peso

Sobredosis

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. [26, 27] Las reacciones adversas observadas con esta dosis fueron principalmente de tipo dermatológico (erupción cutánea/acné) y eventos gastrointestinales (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. [9]

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. [9]

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos – inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE13.

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 homo y heterodímeros formados por los siguientes integrantes de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER 2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4. [28-31]

Efectos farmacodinámicos
La señalización aberrante de ErbB desencadenada, por ejemplo, por las mutaciones y/o la amplificación del EGFR [32, 33], por la amplificación o la mutación del HER2 [34] y/o por la sobreexpresión del ligando o receptor ErbB contribuye al fenotipo maligno en subconjuntos de pacientes en diversos tipos de cáncer. [35-41]

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. [32, 42-49] 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 del EGFR reversibles erlotinib y gefitinib, como T790M. [32, 33, 48, 50]

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. [51, 52]

La eficacia y la seguridad de GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea para pacientes con NSCLC de histología escamosa se investigó en un estudio de diseño abierto controlado con tratamiento activo LUX-Lung 8.

GIOTRIF® *en pacientes con mutación positiva del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI*

LUX-Lung 3 (1200.32) [5]

En el contexto del tratamiento de primera línea, la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) positivo para mutación del EGFR se evaluó 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 la cadena polimerasa (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 del primer ciclo (21 días) de tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 sobre Grado 1 de los CTCAE), y de que cumpliera con el régimen posológico 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.

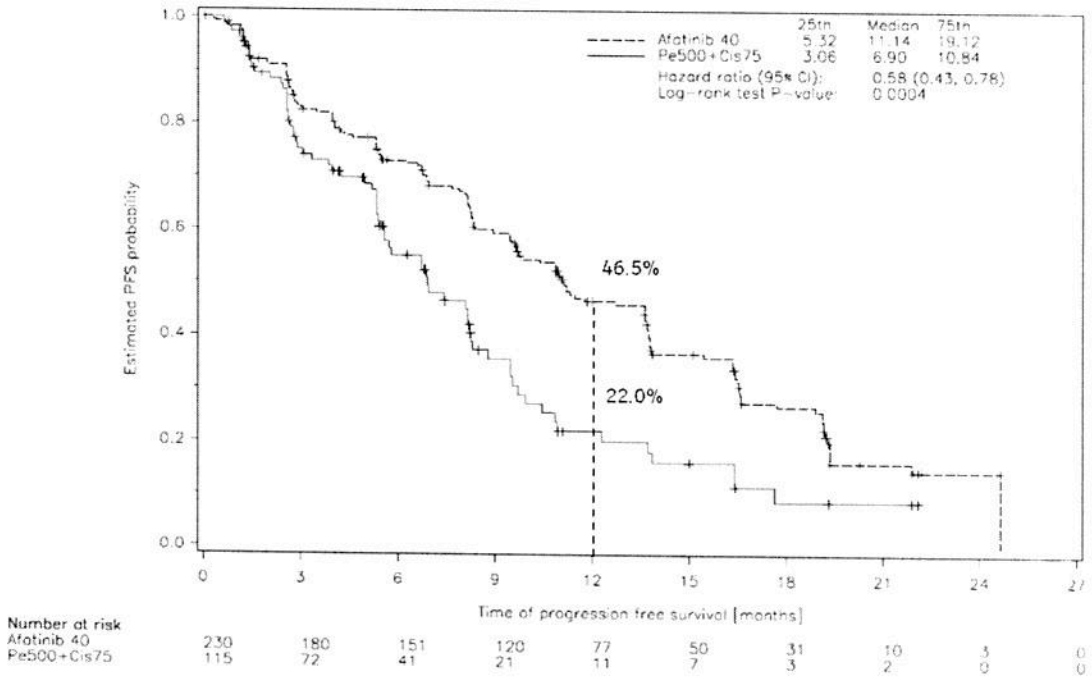
El subgrupo de "otras" mutaciones (infrecuentes) fue reducido (N = 37; 11 %) y genéticamente heterogéneo (10 subtipos moleculares diferentes, con distribución desigual entre los grupos de tratamiento), lo cual limitó el valor y la interpretación de los análisis estadísticos combinados en este subconjunto. 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. Al momento de la realización del análisis primario, un total de 45 (20 %) pacientes tratados con GIOTRIF y 3 (3 %) pacientes tratados con quimioterapia estaban vivos y libres de progresión; sus datos están censurados en la Figura 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GIOTRIF COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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:
Esimated 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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[4]**
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 19 [1]			
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] OS analysis as of December 2013

[4] Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de *rangos logaritmicos* estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

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). En los subgrupos predefinidos de mutaciones, la mediana de OS con GIOTRIF como tratamiento de primera línea vs. quimioterapia fue 33,3 meses vs. 21,1 meses (HR = 0,54 (IC del 95 % 0,36-0,79), p = 0,0015) en pacientes con Del19 (n=169) y 27,6 meses vs. 40,3 meses (HR=1,30 (IC del 95 % 0,80-2,11), p = 0,2919) en pacientes con L858R (n=138).

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 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) [53]

El estudio LUX-Lung 2 fue un estudio 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 (N = 68) (es decir, después de haber fracasado a 1 régimen de quimioterapia previo). 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 alcanzó 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) [3]

En un estudio internacional, doble ciego, controlado 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. [54, 55]

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®). [54]

Se realizaron pruebas opcionales de mutaciones del EGFR en 141 pacientes, de los cuales 96 pacientes (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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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 sobrevida 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® y 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 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 (*hazard ratio, HR*) / Cociente de probabilidades (*odds ratio, OR*) (IC del 95 %) Valor p[4]**	**GIOTRIF® + BSC**	**Placebo + BSC**	**Cociente de riesgo (*hazard ratio, HR*) / Cociente de probabilidades (*odds ratio, OR*) (IC del 95 %) Valor p[4]**
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]	**3,3**	**1,1**	HR 0,38 (0,31-0,48) < 0,0001	**4,4**	**1,0**	HR 0,28 (0,21-0,36) < 0,0001
Tasa de PFS a 6 meses	26,1 %	6,0 %		29,9 %	3,7 %	
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	**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

(CR + PR + SD) [2,3]						

[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*)
[4] Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de *rangos logarítmicos* estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

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 re exposición 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 pre especificados 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). [56]

LUX-Lung 5 (1200.42) [4]

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se llevó a cabo un análisis parcial 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.

GIOTRIF® en pacientes con NSCLC de histología escamosa

LUX-Lung 8 (1200.125) *[24]*

La eficacia y seguridad de GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea para pacientes con NSCLC avanzado de histología escamosa se investigó en un estudio internacional de diseño abierto aleatorizado de Fase III LUX-Lung 8. Los pacientes que recibieron como mínimo 4 ciclos de terapia a base de platino en el contexto del tratamiento de primera línea posteriormente fueron aleatorizados 1:1 a una dosis diaria de 40 mg de GIOTRIF® o 150 mg de erlotinib hasta la progresión. Se permitió el ajuste creciente de la dosis de GIOTRIF® hasta 50 mg después del primer ciclo (28 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, exantema, estomatitis y/u otros eventos relacionados con el fármaco sobre Grado 1 de los CTCAE), y de que cumpliera con el régimen posológico y no hubiera tenido ninguna reducción de la dosis en el pasado. La aleatorización se estratificó en función de la raza (asiática oriental vs. no asiática oriental). El criterio de valoración primario fue la PFS (analizado cuando fueron informados al menos 372 eventos a partir de una revisión independiente); la OS fue el criterio de valoración secundario (analizado al producirse las primeras 632 muertes). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron ORR, DCR, cambio en el tamaño del tumor y HRQOL.
Entre los 795 pacientes aleatorizados, la mayoría fueron de sexo masculino (83,8%), de raza blanca (72,8%), fumadores o ex-fumadores (91,6%) con estado funcional ECOG 1 inicial (66,8%).
GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea mejoró significativamente la PFS y la OS de pacientes con NSCLC escamoso en comparación con erlotinib. En el análisis primario de PFS la mediana de PFS fue de 2,43 meses en el grupo de GIOTRIF® y de 1,94 meses en el de erlotinib (HR=0,82, IC 95% (0,676, 0,998), p=0,0427). El análisis final de PFS que incluyó a todos los pacientes aleatorizados confirmó los resultados anteriores (Tabla 7). El análisis primario de OS demostró una reducción significativa del riesgo de muerte para pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con erlotinib (HR=0,81 IC 95% (0,69, 0,95), p=0,0077) con proporciones significativamente más altas de pacientes tratados con GIOTRIF® que se hallaban con vida en los parámetros de referencia a lo largo del período de observación, tales como 12 y 18 meses posteriores a la aleatorización.
Las tasas de respuesta tumoral objetiva y estabilización de la enfermedad fueron mayores con GIOTRIF®. La mediana de duración de la respuesta fue de 7,29 meses en el caso de GIOTRIF® y de 3,71 en el caso de erlotinib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

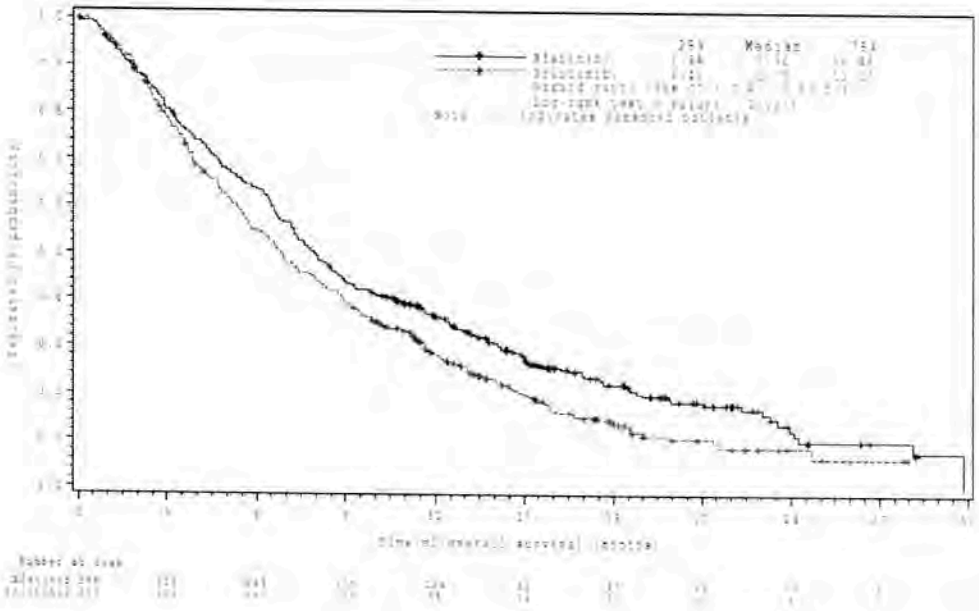
Tabla 7 Resultados de eficacia de GIOTRIF® vs. erlotinib en el estudio LUX-Lung 8, obtenidos a partir del análisis primario de OS, incluidos todos los pacientes aleatorizados

	GIOTRIF® (N=398)	**Erlotinib (n=397)**	**Cociente de riesgo/ Cociente de probabilidades (IC 95%) p-value[1]**
PFS **Meses (mediana)**	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96) 0,0103
OS **Meses (mediana)** **Vivo a los 12 meses** **Vivo a los 18 meses**	7,92 36,4% 22,0%	6,77 28,2% 14,4%	HR 0,81 (0,69, 0,95) 0,0077
Tasa de respuesta objetiva (CR+PR)*	**5,5%**	**2,8%**	OR 2,06 (0,98, 4,32) 0,0551
Tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD)*	**50,5%**	**39,5%**	OR 1,56 (1,18, 2,06) 0,0020

*CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable
[1]Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de *rangos logarítmicos* estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para la OS por grupo de tratamiento, en el Estudio LUX-Lung 8



Referencias de la figura:
Esimated OS Probability: Probabilidad de OS estimada
Time of progression free survival (months): Tiempo de sobrevida libre de progresión (meses)
Median: Mediana
Hazard ratio: Cociente de riesgos
Log-rank test: Prueba de rangos logarítmicos
P-value: Valor p
Nota: "*" indica los datos censurados de pacientes
Number at risk: Número de pacientes en riesgo

El análisis de los resultados informados por pacientes, según los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-LC13 favoreció a GIOTRIF®. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo con GIOTRIF® informó una mejoría del estado de salud general/calidad de vida en comparación con erlotinib (35,7% vs. 28,3%, p=0,0406). Una mayor proporción de pacientes tratados con GIOTRIF® presentó una mejoria de la tos (43,4% vs. 35,2%, p=0,0294) y la disnea (51,3% vs. 44,1%, p=0,0605), mientras que no se observó diferencias en relación al dolor (40,2% vs. 39,2%, p=0,7752). GIOTRIF® retrasó significativamente el tiempo hasta el deterioro de la disnea (HR 0,79, p=0,0078). Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la tos, la disnea, y el dolor, así como para los dominios funcionales físico, rol, cognitivo, y de desempeño emocional fueron significativamente mejores con GIOTRIF® que con erlotinib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Farmacocinética

Absorción y distribución
Tras la administración oral de GIOTRIF®, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) de afatinib se observan aproximadamente de 2 a 5 horas después de la administración de la dosis. La media de los valores de $C_{máx}$ y $ABC_{0-\infty}$ aumentó en forma ligeramente más que proporcional en el rango de dosis de 20 mg a 50 mg de GIOTRIF®. [57] La exposición sistémica a afatinib disminuyó en un 50 % ($C_{máx}$) y un 39 % ($ABC_{0-\infty}$) cuando se administró con una comida de alto contenido graso en comparación con la administración en ayunas. [6] 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 $ABC_{\tau,ss}$ cuando se consumieron alimentos dentro del lapso de 3 horas antes o 1 hora después de la toma de GIOTRIF®. [10] 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 $ABC_{0-\infty}$) cuando se la comparó con una solución oral. [58]
La unión *in vitro* de afatinib a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente un 95 %. [59]

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. [60]

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. [61] El compuesto original afatinib representó el 88 % de la dosis recuperada. [60] La semivida terminal aparente es de 37 horas. Las concentraciones plasmáticas de afatinib en estado de equilibrio 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 (ABC) y 2,11 veces ($C_{máx}$). [17]

Deterioro renal
Menos del 5 % de una dosis única de afatinib se excreta a través de los riñones. [61] 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"). [10]

Deterioro hepático
Afatinib es eliminado principalmente por vía de excreción biliar/fecal. [61] 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®. [11] 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). [10] 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®. [10] 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. [10]

Peso corporal
La exposición plasmática ($ABC_{\tau,ss}$) 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 un paciente con un peso corporal de 62 kg (mediana del peso corporal de los pacientes de la población general del estudio). [10]

Sexo
Las mujeres tuvieron una exposición plasmática ($ABC_{\tau,ss}$, con corrección para peso corporal) un 15 % más alta que los hombres. [10]

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). [10]

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 una CrCL de 60 ó 30 mL/min, la exposición ($ABC_{\tau,ss}$) a afatinib aumentó un 13 % y un 42 %, respectivamente, y disminuyó un 6 % y un 20 % para un paciente con una CrCL de 90 ó 120 mL/min, respectivamente, en comparación con un paciente con una CrCL de 79 mL/min (mediana de CrCL de la población de pacientes total analizada). [10]

Deterioro hepático
El deterioro hepático leve y moderado, identificado mediante resultados anormales en las pruebas de función hepática, no se correlacionó con ningún cambio significativo en la exposición de afatinib. [10]

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes
Otras características/factores intrínsecos de los pacientes que tuvieron una repercusión significativa sobre la exposición a afatinib [10] fueron: estado funcional ECOG, niveles de lactato deshidrogenasa, niveles de fosfatasa alcalina y proteínas totales. Las magnitudes del efecto individual de cada una 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. [10]

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

Transportadores del fármaco:

Glicoproteína 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 % ($ABC_{0-\infty}$) y el 104 % ($C_{máx}$) cuando se administró de manera simultánea con ritonavir y de 111 % ($ABC_{0-\infty}$) y el 105 % ($C_{máx}$) cuando ritonavir se administró 6 horas después de GIOTRIF®. [12] 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 % ($ABC_{0-\infty}$) y un 39 % ($C_{máx}$) [22] (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% ($ABC_{0-\infty}$) y un 22% ($C_{máx}$) después de la administración de una dosis única de 40 mg de GIOTRIF® [23] (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. [62]

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*). [63]

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. [64-66]

Enzimas metabolizadoras del fármaco:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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. [60]

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. [67, 68]

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. [69, 70]

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. Esto sugiere que GIOTRIF® no tiene un efecto relevante sobre el intervalo QTcF. [71]

TOXICOLOGÍA

La administración oral de dosis únicas a ratones y a ratas indicó un bajo potencial tóxico agudo de afatinib. [72, 73] En estudios de dosis orales repetidas de hasta 26 semanas de duración en ratas, o de 52 semanas en cerdos *minipig*, los principales efectos se identificaron en la piel (cambios dérmicos, atrofia epitelial y foliculitis en ratas), en el aparato gastrointestinal (diarrea, erosiones estomacales, atrofia epitelial en ratas y cerdos *minipig*) y en los riñones (necrosis papilar en ratas). Dependiendo de los hallazgos, dichos cambios se produjeron ante niveles de exposición ubicados por encima, por debajo o dentro del rango de valores clínicamente relevantes. Además, en varios órganos se observó atrofia del epitelio mediada farmacodinámicamente en ambas especies. [74-80]

Toxicidad reproductiva
Debido a su mecanismo de acción, GIOTRIF® tiene el potencial de causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embriofetal realizados con afatinib no revelaron ningún indicio de teratogenia en niveles de hasta las concentraciones letales para las madres. Los cambios identificados estuvieron limitados a alteraciones esqueléticas que consistieron en osificaciones incompletas/elementos no osificados (ratas) [16] y abortos en niveles de dosis tóxicos para las madres, reducción del peso fetal, como también variaciones principalmente viscerales y dérmicas (conejos). [15] Los respectivos valores de exposición sistémica total (ABC) de los animales fueron ligeramente más altos (2,2 veces en las ratas) o más bajos (0,3 veces en los conejos) que los niveles observados en los pacientes. [17, 81]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Afatinib radiomarcado administrado por vía oral a ratas preñadas en el Día 11 del período de lactancia se excretó en la leche de las madres. Las concentraciones promedio en la leche en los puntos temporales de 1 h y 6 h post-dosis fueron aproximadamente 80 y 150 veces superiores a la concentración respectiva en plasma. [18]

Un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra de administración por vía oral en niveles de hasta la máxima dosis tolerada no reveló ninguna repercusión significativa sobre la fertilidad. [19] La exposición sistémica total (ABC_{0-24}) que se pudo alcanzar en las ratas macho y hembra se ubicó dentro o por debajo del rango de los valores observados en los pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente). [17, 81]

Un estudio en ratas de administración por vía oral hasta la máxima dosis tolerada, no reveló ninguna repercusión significativa en el desarrollo pre/post natal. Los efectos se vieron limitados a pesos inferiores al nacer y un menor aumento del peso corporal de las crías, pero sin que ello afectara significativamente el logro de los parámetros de desarrollo, la maduración o el desempeño sexual en las evaluaciones conductuales. [82] La exposición sistémica total más elevada (ABC_{0-24}) que se pudo alcanzar en las ratas hembra fue inferior a la observada en los pacientes (0,23 veces). [17, 81]

Fototoxicidad
Se realizó una prueba de fototoxicidad 3T3 *in vitro* con afatinib. [83] Se concluyó que GIOTRIF® puede tener potencial de fototoxicidad.

Carcinogenia
No se han realizado estudios de carcinogenia con afatinib.
Se observó una respuesta marginal a afatinib en una prueba de mutagenia en células bacterianas (Ames) con cepa única. [84] Sin embargo, no se pudo identificar potencial mutagénico ni genotóxico en una prueba de aberración cromosómica *in vitro* efectuada en concentraciones no citotóxicas [85], y tampoco en el ensayo de micronúcleo de médula ósea *in vivo* [86], en el ensayo Comet *in vivo* [87] ni en el estudio *in vivo* de mutación oral de 4 semanas en Muta™ Mouse. [88]

Presentación
Envases con X comprimidos recubiertos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GIOTRIF COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

ANEXO COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

Giotrif (CCDS Versión 0281-03, de fecha 16 de junio de 2015)

AVISO: Únicamente se mencionarán los excipientes que requieran una advertencia.

PCID Nro. 85605 Cada comprimido contiene 20 mg de afatinib base libre	**Enunciados relacionados con la seguridad (sección advertencias y precauciones)**
Excipientes	
Lactosa (como monohidrato)	Los comprimidos de 20 mg contienen 123.86 mg de 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.

PCID Nro. 85606 Cada comprimido contiene 30 mg de afatinib base libre	**Enunciados relacionados con la seguridad (sección advertencias y precauciones)**
Excipientes	
Lactosa (como monohidrato)	Los comprimidos de 30 mg contienen 185.79 mg de 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GIOTRIF COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

PCID Nro. 85607 Cada comprimido contiene 40 mg de afatinib base libre	**Enunciados relacionados con la seguridad (sección advertencias y precauciones)**
Excipientes	
Lactosa (como monohidrato)	Los comprimidos de 40 mg contienen 247.72 mg de 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.

PCID Nro. 85608 Cada comprimido contiene 50 mg de afatinib base libre	**Enunciados relacionados con la seguridad (sección advertencias y precauciones)**
Excipientes	
Lactosa (como monohidrato)	Los comprimidos de 50 mg contienen 309.65 mg de 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GIOTRIF COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

LISTADO DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Listado de referencias bibliográficas

1. Shahidi M, Herbach K. Clinical Overview: Afatinib film-coated tablets, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg. (U12-1481-01)

2. Chand V, DeVandry S, Eggen M. Clinical Overview: Afatinib film-coated tablets, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50mg ; SCC NSCLC. (c03346787)

3. Oberdick M, Stopfer P, Miller V, Yannuzzi R, Cong J. Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best. (U10-3048-01)

4. Lemke U, Wang B, Gracien E. Phase III randomised trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. (U12-1167-01)

5. Jones H, Schmegner C, Massey D, Wind S. LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation. (U12-1199-01)

6. Stopfer P, Bell S, Temple G, DeBono J. A Phase I open-label dose escalation study of continuous once-daily oral treatment with BIBW 2992 in patients with advanced solid tumours. (U08-1023-03)

7. Freiwald M, Dansirikul C. Combined population pharmacokinetic analysis of BIBW 2992 monotherapy in advanced or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and metastatic Breast Cancer (BC) patients. (U10-1592-01)

8. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE) (publish date: December 12, 2003). http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf ; Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003, Publish Date: December 12, 2003 2003. (R04-0474)

9. Wind S, Lemke U, Eastgate J. Clinical Summary: Afatinib film-coated tablets, 20mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg. (U12-1482-01)

10. Freiwald M. Combined population pharmacokinetic analysis of afatinib monotherapy in patients suffering from various cancer types. (U12-1394-01)

11. Koenen R, Holbrook J, Schnell D, Goeldner RG. Pharmacokinetics, safety and tolerability of different oral doses of afatinib, in subjects with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects - a phase I, single-dose, open-label, dose escalation study in a matched group design. (U12-1171-01)

12. Hocke J, Wind S, Giessmann T, Holbrook J. Relative bioavailability of a single oral dose of 40 mg afatinib given alone compared to concomitant and timed administration of multiple oral doses of

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ritonavir - an open-label, randomised, three-way crossover trial in healthy male volunteers. (U12-1170-02)

13. Voegele J. BIBW 2992 Film-coated Tablets. (U10-1620-03)

14. Blackman A, Farrell C. A randomized, open-label Phase II study of BIBW 2992 versus cetuximab (Erbitux) in patients with metastatic or recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) after failure of platinum containing therapy with a cross-over period for progressing.. (U12-3254-01)

15. Viertel B, Klumpp M, Gansser D, Greischel A, Mousa S. BIBW 2992 MA2: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U09-1336-01)

16. Patten R, Stei P, Greischel A, Gansser D, Meissner C, Stamp SL. BIBW 2992 MA2 Study For Effects on Embryo-Fetal Development in Han Wistar Rats by Oral (Gavage) Administration. (U09-1526-01)

17. Wind S. Meta-analysis across monotherapy studies 1200.1, 1200.2, 1200.3, 1200.4 and 1200.24 using BIBW 2992 to gain best estimates of noncompartmental pharmacokinetic parameters. (U10-1153-03)

18. Binder R. Transfer of BIBW 2992 to milk after oral (gavage) administration of [14C]BIBW 2992 to lactating rats. (U11-2164-01)

19. Gansser D, Klumpp M, Greischel A, Stamp S. BIBW 2992: Fertility and Early Embryonic Development Study in the Han Wistar Rat by Oral (Gavage) Administration. (U11-2843-01)

20. Floetotto T. Investigation of the passive and active (P-glycoprotein mediated) transport of BIBW 2992 MA2 in vitro by means of permeability measurements across confluent Caco-2 cell monolayers. (U04-1771)

21. Ebner T, Kishimoto W, Ishiguro N, Saito A. In vitro evaluation of the transport and the interaction of BIBW 2992 MA2 with human P glycoprotein P-gp - MDR1). (U07-3504)

22. Jungnik A, Dieterich S, Stopfer P, Larbalestier A. Relative bioavailability of a single oral dose of BIBW 2992 (20 mg) after coadministration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BIBW 2992 (20 mg) alone in healthy.. (U10-1163-01)

23. Hocke J, Marzin K, Holbrook J, Brand T. Relative bioavailability of a single oral dose of 40 mg afatinib given alone and after multiple doses of rifampicin - an open-label, two-period, fixed sequence clinical phase I trial in healthy male volunteers. (U12-1140-01)

24. Cromer J, Wang B, Linton L, Clements M, Puertolas L. LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. (c02992013)

25. Patel, K. Clinical Overview Statement: Afatinib LuxLung 8 CCDS Update. (c03621445)

26. Stopfer P, Huisman H, Love J, Verweij J. A Phase I open label dose escalation study of once-daily oral treatment with BIBW 2992 for 14 days in patients with advanced solid tumors. (U06-2055-03)

27. Awada A, Schoeffski P, Taton M, Waldhauser L, Wind S, Fleischer F. A Phase I open-label dose escalation study of single oral daily doses of BIBW 2992 for three days after administration of docetaxel, in patients with advanced solid tumors. (U10-1339-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

28. Meel Jv. Study of BIBW 2992 BS, BIBW 3022 BS, and BIBW 3049 BS in various receptor binding assays. (U02-1083)

29. Solca F. Analysis of potency and selectivity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor BIBW 2992 BS in in vitro kinase assays. (U02-1351)

30. Solca F. Potency of BIBW 2992 in various protein kinase assays. (U10-1265-01)

31. Solca F. Potency of BIBW 2992 in HER4 kinase assays in vitro. (U11-2645-01)

32. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene, advance online publication, 14 April 2008; doi:10.1038/onc.2008.109Oncogene 2008;27(34):4702-11. (P08-06904)

33. Regales L, Gong Y, Shen R, Stanchina E de, Vivanco I, Goel A, et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer.J Clin Invest 2009;119(10):3000-10. (P09-12297)

34. Perera SA. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy.Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(2):474-9. (P09-00886)

35. Gradishar WJ. HER2 therapy - an abundance of riches.N Engl J Med 2012;366(2):176-8. (P12-00465)

36. Erjala K, Sundvall M, Junttila TT, Zhang N, Savisalo M, Mali P, et al. Signaling via ErbB2 and ErbB3 associates with resistance and epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification with sensitivity to EGFR inhibitor gefitinib in head and neck squamous cell carcinoma cells.Clin Cancer Res 2006;12(13):4103-11. (R06-1643)

37. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer.Cancer Sci 2007;98(12):1817-24. (R08-0569)

38. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas.Cancer Res 2005;65(6):1642-6. (R08-5073)

39. Sharma SV, Settleman J. ErbBs in lung cancer.Exp Cell Res 2009;315:557-71. (R09-6475)

40. Liu L, Backlund LM, Nilsson BR, Grander D, Ichimura K, Goike HM, et al. Clinical significance of EGFR amplification and the aberrant EGFRvIII transcript in conventionally treated astrocytic gliomas.J Mol Med 2005;83(11):917-26. (R11-1554)

41. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network.Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37. (R11-4770)

42. Solca F. Effects of BIBW 2992 on endogenous EGFR and HER2 phosphorylation states and on Proliferation in various cell lines. (U02-1391)

43. Baum A. Anti-tumor activity of the combined EGFR and HER2 inhibitor BIBW2992BS in nude mouse xenografts derived from the human gastric carcinoma cell line NCI-N87. (U02-1614)

44. Baum A. Anti-tumor activity of the combined EGFR and HER2 inhibitor BIBW2992BS in nude mouse xenografts derived from the human ovarian carcinoma cell line SKOV-3. (U02-1660)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

45. Baum A. Minimum effective dose of the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor BIBW 2992 BS in nude mouse xenografts derived from the EGFR-overexpressing human epidermoid carcinoma cell line A431. (U02-1702)

46. Baum A. Anti-tumor activity of the combined EGFR and HER2 inhibitor BIBW 2992 BS in nude mous xenografts derived from the human breast carcinoma cell line MDA-MB-453. (U02-1703)

47. Solca F. Strobl U. BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 kinase inhibitor, shows activity on L858R - and L858R/T790M-EGFR mutants. (U07-1338-01)

48. Solca F. Ebner T. Stei P. 2.6 Nonclinical written and tabulated summaries, BIBW 2992 (INN Afatinib), film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg and 50 mg. (U12-1533-02)

49. Solca F. Kloss T. In vivo efficacy of afatinib (BIBW 2992) in 27 patient non-small cell lung cancer explants (18 lung adenocarcinomas and 9 lung epidermoid carcinomas) passaged as subcutaneous xenografts in nude mice. (n00240882)

50. Kim Y. Ko J. Cui ZY. Abolhoda A. Ahn JS. Ou SH. et al. The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor.Mol Cancer Ther 2012;11(3):784-91. (P12-05170)

51. Riely GJ. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol 2008;3(6):S146-S149. (P08-11086)

52. Sharma SV. Bell DW. Settleman J. Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.Nat Rev Cancer 2007;7:169-81. (R07-1135)

53. Okeefe N. Cong X. Lorence R. Dowling E. LUX Lung 2 A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. (U11-3644-01)

54. Jackman D. Pao W. Riely GJ. Engelman JA. Kris MG. Janne PA. et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer.J Clin Oncol 2010;28(2):357-60. (R10-0095)

55. Sholl LM. Xiao Y. Joshi V. Yeap BY. Cioffredi LA. Jackman DM. et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH. CISH. and immunohistochemistry.Am J Clin Pathol 2010;133:922-34. (R11-1394)

56. Wallenstein G. Voss F. Finnern H. Palmer M. Phase IIb/III randomised, double-blind trial of afatinib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non-small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. (U12-3340-01)

57. Iovino M. Jungnik A. Stopfer P. Dieterich S. Larbalestier A. Pharmacokinetics. safety and tolerability of BIBW 2992 administered orally as 20 mg. 30 mg. 40 mg. and 50 mg tablets (final formulation) to healthy male volunteers in an open-label. single rising dose. Phase I trial. (U10-1164-01)

58. Jungnik A. Dieterich S. Stopfer P. Fleischer F. Iovino M. Relative bioavailability of a single dose of 20 mg BIBW 2992 administered as tablet (final formulation) compared to BIBW 2992 drinking solution and BIBW 2992 tablet (trial formulation II) following oral administration to healthy male volunteers. (U09-2233-02)

59. Fuchs H. [14C]BIBW 2992 MA2: Species comparison of in vitro plasma protein binding and in vitro distribution into blood cells. (U04-1101)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

60. Ebner T, Blech S. Metabolism of [14C]BIBW 2992 in healthy volunteers. (U07-1737-02)

61. Stopfer P, van LJ, Gaschler-Markefski B, Hoesl C, Narjes H. Metabolism and pharmacokinetics of [14C]-BIBW 2992 MA2 after administration of single doses of 15 mg [14C]-BIBW 2992 MA2 oral solution in healthy male volunteers. (U07-1759)

62. Ebner T, Otsu N, Kishimoto W, Ishiguro N. In vitro Ki estimation of BIBW 2992 MA2 on P-glycoprotein activity using the Caco-2 cell model. (U09-1668-01)

63. Kishimoto W. In vitro evaluation of the transport and the interaction of BIBW 2992 with human BCRP. (U11-2809-01)

64. Ebner T, Saito A, Ishiguro N, Kishimoto W. In vitro evaluation of the transport and the interaction of afatinib (BIBW 2992) with human organic anion transporting polypeptide (OATP) isoforms. (U10-4022-01)

65. Kishimoto W, Ishiguro N, Ebner T, Saito A. In vitro evaluation of the transport and the interaction of afatinib (BIBW 2992) with human organic cation transporter (OCT) isoforms. (U10-4023-01)

66. Saito A, Ebner T, Ishiguro N, Kishimoto W. In vitro evaluation of the transport and the interaction of afatinib (BIBW 2992) with human organic anion transporter (OAT) isoforms. (U10-4024-01)

67. Schaefer O. BIBW 2992 MA2: In vitro cytochrome P450 enzyme induction in primary human hepatocytes. (U09-1527-01)

68. Ludwig-Schwellinger E, Arnhold T. BIBW 2992 MA2: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. (U03-1446-01)

69. Ebner T. In Vitro glucuronidation of BIBF 1202, a metabolite of BIBF 1120, by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). (U06-1667-03)

70. Ebner T. In Vitro inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) by various compounds. (U06-1744)

71. Schmegner C, Wallenstein G, Schnell D, Bent L. Phase II open label trial to assess the efficacy and the impact on QTcF of continuous oral BIBW 2992 at a daily dose of 50 mg in patients with relapsed or refractory solid tumours including patients with brain metastases and those with glioblastoma not.. (U11-2519-02)

72. Clausing P. BIBW 2992 MA2: single dose toxicity study in rats by oral (gavage) administration. . (U03-1088)

73. Clausing P. BIBW 2992 MA2: single dose toxicity study in mice by oral (gavage) administration. (U03-1089)

74. Clausing P, Bamberger U, Kaegler M, Zimmermann R, Mueller S, Greischel A, et al. BIBW 2992 MA2: 4-Week oral (gavage) toxicity study in rats with a 2-week recovery period. (U03-1775)

75. Mauz ABM, Krzykalla V, Meissner C, Gansser D, Greischel A, Zimmermann R, et al. BIBW 2992 MA2: 13-week oral (gavage) toxicity study in Wistar rats followed by a 6-week recovery period. (U04-1766)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

76. Kaegler M. Zimmermann R. Bader R. Greischel A. Gansser D. Meissner C. et al. BIBW 2992 MA2: 13-week oral (gavage) toxicity study in minipigs followed by a 6-week recovery period. (U04-1795)

77. Mauz ABM. Kaegler M. Bader R. Greischel A. Gansser D. Meissner C. et al. BIBW 2992 MA2: 26-week oral (gavage) toxicity study in rats with an 8-week recovery period. (U06-1217)

78. Clausing P. Lainée P. Meissner C. Gansser D. Greischel A. Stierstorfer B. et al. BIBW 2992 MA2: 52-week oral (gavage) toxicity study in Göttingen minipigs. (U06-2251)

79. Stei P. Rosch A. BIBW 2992 MA2: 4-Week oral (gavage) toxicity study in the Göttingen minipig with a 2-week recovery period Amendment No.: 1. (U03-1774-01-AM1)

80. Greischel A. Nolte T. Zimmermann R. Kaegler M. Rosch A. Clausing P. et al. BIBW 2992 MA2: 4-Week oral (gavage) toxicity study in the Gottingen minipig with a 2-week recovery period. (U03-1774)

81. Stei P. Ebner T. Solca F. Nonclinical Overview. BIBW 2992 (INN: Afatinib). film-coated tablets 20mg. 30 mg. 40 mg and 50 mg. (U12-1754-02)

82. Klumpp M. Gansser D. Greischel A. Stamp S. BIBW 2992 : Pre- and Post-Natal Development Study in the Han Wistar Rat by oral (gavage) administration. (U11-2844-01)

83. Lehmeier D. In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test with BIBW 2992. (U11-2433-01)

84. Baumeister M. BIBW 2992 MA2: Mutagenicity study using the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames-test). (U03-1855)

85. Baumeister M. BIBW 2992 MA2: Mutagenicity study for chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro. (U03-1863)

86. Baumeister M. BIBW 2992 MA2: Oral (gavage) mutagenicity study using micronucleus analysis in rat bone marrow (Part of the 4-week oral toxicity study. Study No. 02B194). (U03-1691)

87. Baumeister M. BIBW 2992 MA2:In vivo Comet assay in liver. kidney and jejunum of rats after oral dosing (gavage). (U03-1903)

88. Beevers C. Klumpp M. Gansser D. Greischel A. BIBW 2992: Induction of lacZ mutations in tissues of orally treated MutaTM Mice. (U11-2836-01)