

GIOTRIF[®]

afatinibe (como dimaleato de afatinibe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

30 mg e 40 mg

Giotrif[®]
afatinibe
(como dimaleato de afatinibe)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 30 mg e 40 mg; embalagem com 28 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

GIOTRIF 30 mg: cada comprimido revestido contém 44,34 mg de dimaleato de afatinibe, correspondentes a 30 mg de afatinibe.

GIOTRIF 40 mg: cada comprimido revestido contém 59,12 mg de dimaleato de afatinibe, correspondentes a 40 mg de afatinibe.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, azul de indigotina (laca de alumínio) e polissorbato 80.

1. INDICAÇÕES

GIOTRIF é indicado, como primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidermóide (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**GIOTRIF em câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

A eficácia e a segurança da monoterapia com Giotrif no tratamento de pacientes com CPNPC com mutações no EGFR foram demonstradas em 3 estudos clínicos controlados e randomizados (LUX-Lung 3; 1200.32 e LUX-Lung 6; 1200.34 e LUX-Lung 7; 1200.123) e um estudo clínico de fase II extenso de braço único (LUX-Lung 2; 1200.22). Estes quatro estudos incluíram pacientes caucasianos e asiáticos. Ao longo dos estudos clínicos, a participação de caucasianos variou entre 0 a 39% e a de asiáticos entre 43 a 100%. Os estudos LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 e LUX-Lung 2 incluíram pacientes positivos para a mutação do EGFR, virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR^{1, 2}.

Nos estudos pivotais, os pacientes com os seguintes tipos de mutação no EGFR foram incluídos: Del 19, L858R, T790M, inserções no Éxon 20, S768I, G719A, G719S, G719C e L861Q.

GIOTRIF em pacientes com mutação positiva no EGFR virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR

- LUX-Lung 3 (1200.32)³

A eficácia e a segurança de Giotrif como primeira linha de tratamento, em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático (estadio IIIB ou IV) positivos para mutação do EGFR, foram avaliadas em um estudo global, randomizado, multicêntrico e aberto (LUX-Lung 3). Pacientes virgens de tratamento sistêmico para a doença avançada ou metastática foram selecionados para a presença de 29 diferentes mutações no EGFR, utilizando como base o método da reação em cadeia da polimerase (PCR) (TheraScreen[®]: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Os pacientes (n = 345) foram randomizados (2:1) para receber Giotrif 40 mg por via oral uma vez ao dia (n = 230) ou até 6 ciclos de cisplatina-pemetrexede (n = 115). A randomização foi estratificada de acordo com o status da mutação do EGFR (L858R; Del 19; outro) e raça (asiático; não asiático). Foi permitido o escalonamento da dose de Giotrif para 50 mg após o primeiro ciclo (21 dias) de tratamento caso não ocorressem eventos adversos relacionados ao medicamento ou estes fossem limitados (isto é, ausência de diarreia, rash cutâneo, estomatite e/ou outro evento adverso relacionado ao medicamento, maior do que grau 1 do Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos - CTCAE), em conformidade com a dosagem e sem prévia redução de dose.

O desfecho primário da sobrevida livre de progressão (SLP) (revisão independente, 221 eventos) mostrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP mediana entre os pacientes tratados com GIOTRIF e os pacientes tratados com quimioterapia (11,1 vs 6,9 meses). Ao comparar o subgrupo pré-especificado de mutações comuns do EGFR (L858R ou Del 19), a diferença na SLP foi mais pronunciada (13,6 vs 6,9 meses). A porcentagem de pacientes vivos e sem progressão (taxa de SLP) em 12 meses foi de 46,5% em pacientes tratados com GIOTRIF e 22% em pacientes tratados com quimioterapia para a população do estudo global, e 51,1% vs 21,4% no subgrupo de mutações comuns.

O subgrupo de “outras” mutações (incomuns) foi pequeno (n = 37; 11%) e geneticamente heterogêneo (10 subtipos moleculares diferentes, com distribuição desigual entre os grupos de tratamento), o que limitou o valor e interpretação das análises estatísticas agrupadas neste subgrupo. Observaram-se respostas individuais e estabilização prolongada da doença em alguns pacientes com mutações incomuns.

A curva de Kaplan-Meier da análise de SLP primária é mostrada na Figura 1 e os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 1. No momento da análise primária, um total de 45 pacientes (20%) tratados com GIOTRIF e 3 pacientes (3%) tratados com quimioterapia estavam vivos e livres de progressão, e não foram considerados na Figura 1.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para SLP por grupo de tratamento no estudo LUX-Lung 3 (população global), de acordo com a revisão independente.

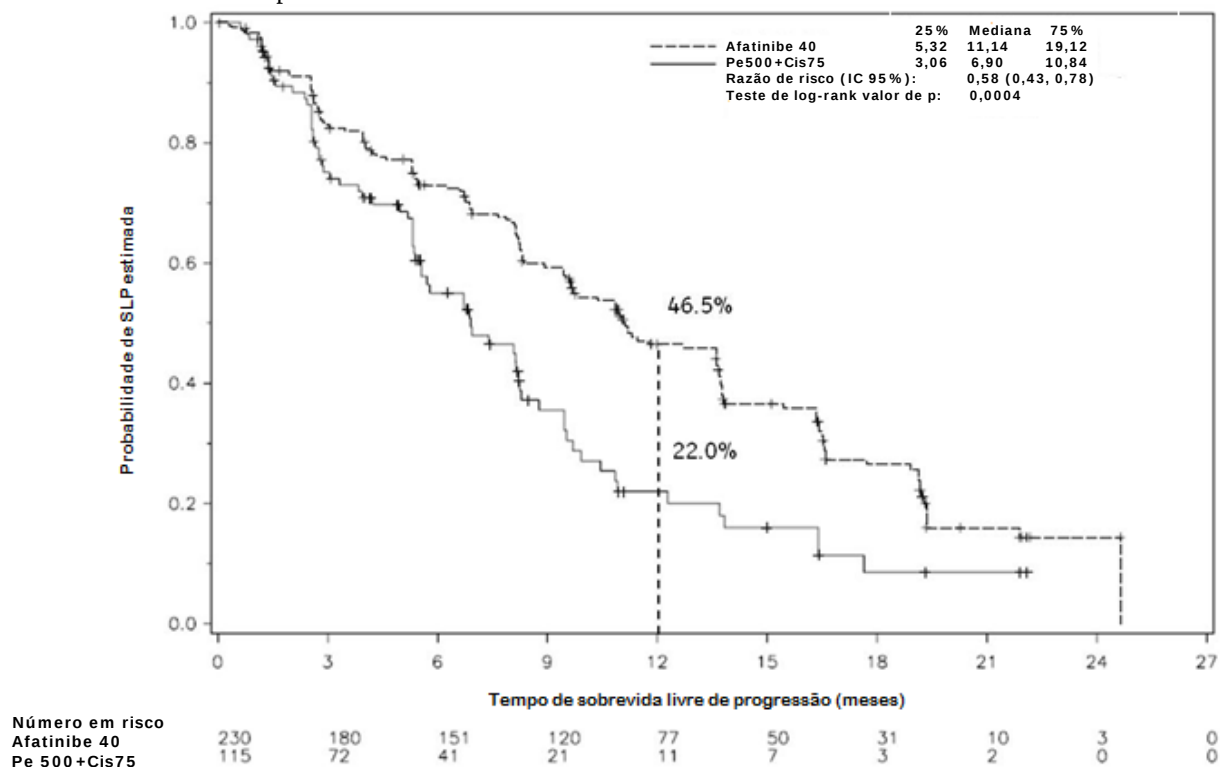


Tabela 1: Resultados de eficácia de GIOTRIF vs cisplatina-pemetrexede (estudo LUX-Lung 3) com base na análise primária a partir de 9 de fevereiro de 2012 (Revisão Independente).

	GIOTRIF (n=230)	Cisplatina- Pemetrexede (n=115)	Razão de risco (RR)/ Razão de probabilidades (RP) (IC 95%) valor de p⁴
SLP, População geral do estudo			
Meses (mediana)	11,1	6,9	RR 0,58 (0,43-0,78) 0,0004
Taxa de SLP em 1 ano	46,5%	22%	
Taxa de SLP em 18 meses	26,4%	8,6%	
SLP, Pacientes com mutações L858R ou Del 19¹			
Meses (mediana)	13,6	6,9	RR 0,47 (0,34-0,65) <0,0001
Taxa de SLP em 1 ano	51,1%	21,4%	
Taxa de SLP em 18 meses	28,6%	7,4%	
Taxa de Resposta Objetiva (RC+RPa)²	56,1%	22,6%	RP 4,66 (2,77-7,83) <0,0001
Taxa de Controle da Doença (RC+RPa+DE)²	90,0%	80,9%	RP 2,14 (1,13-4,04) 0,0189
Duração da resposta Meses (mediana)	11,1	5,5	-
Sobrevida global (SG), População de estudo global			
Meses (mediana)³	28,2	28,2	RR 0,88 (0,66, 1,17) 0,39

¹n=308 (GIOTRIF: 204, cisplatina-pemetrexede: 104)

²RC=resposta completa; RPa=resposta parcial; DE=doença estável

³Análise de SG a partir de dezembro 2013

⁴valor de p para SLP/SG baseado no teste log-rank estratificado; valor de p para Taxa de Resposta Objetiva e Taxa de Controle da Doença com base em regressão logística

A análise de SLP com base na revisão do investigador forneceu resultados similares (SLP mediana de 11,1 vs 6,7 meses, RR=0,49, p<0,0001) aos da revisão independente. O efeito na SLP foi consistente entre os subgrupos maiores, incluindo sexo, idade, raça, status ECOG e tipo de mutação (L858R, Del 19), tanto na revisão independente como na do investigador. Com base na revisão do investigador, a taxa de resposta global (TRG) foi de 69,1% vs 44,3%, e a taxa de controle de doença (TCD) foi de 90,0% vs 82,6% em pacientes tratados com GIOTRIF quando comparado com pacientes tratados com quimioterapia. No subgrupo pré-definido de mutações comuns (Del 19, L858R) para GIOTRIF (n = 203) e quimioterapia (n = 104), a mediana de sobrevida global (SG) foi de 31,6 meses vs 28,2 meses (RR = 0,78, IC 95% (0,58, 1,06), p = 0,1090). Já no subgrupo da mutação (Del 19), a diferença entre a mediana de sobrevida global foi estatisticamente significativa para pacientes tratados com GIOTRIF em comparação à quimioterapia (mediana de 33,3 vs 21,1 meses, RR=0,54; IC 95% 0,362-0,792; p= 0,0015).

O benefício da SLP foi acompanhado por melhoria nos sintomas relacionados à doença, conforme avaliado pelos Questionários de Qualidade de Vida (QLQ-C30 e QLQ-LC13) da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). O GIOTRIF retardou significativamente o tempo de piora dos sintomas pré-especificados de tosse (RR 0,6; p=0,0072) e de dispneia (RR 0,68; p=0,0145) em mais de 7 meses quando comparado com a quimioterapia. O tempo de piora da dor foi também maior com GIOTRIF, mas não atingiu significância estatística (RR 0,83; p=0,1913). Significativamente mais pacientes tratados com GIOTRIF em comparação com pacientes tratados com quimioterapia tiveram melhora da dispneia (64% vs 50%; p=0,0103). Observou-se uma tendência em favor de GIOTRIF com relação à dor (59% vs 48%; p=0,0513), com itens individuais de dor alcançando significância (“ter dor”: 56,0% vs 40,0%; p=0,0095; “dor no peito”: 51,0% vs 37,0%; p=0,0184; “dor no braço ou ombro”: 41,0% vs 26,0%; p=0,0103). Com relação à tosse, em termos numéricos mais pacientes apresentaram melhora com GIOTRIF (67% vs 60%; p=0,2444).

Pontuações médias ao longo do tempo referentes à qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foram medidas utilizando-se o QLQ-C30 da EORTC. As pontuações médias ao longo do tempo para qualidade de vida global e para status de saúde global foram significativamente melhores para Giotrif comparado à quimioterapia. As pontuações médias foram significativamente melhores em 3 dos 5 domínios funcionais (físico, cognitivo e desempenho pessoal) e não mostraram diferença nos domínios funcionais emocional e social.

- LUX-Lung 6 (1200.34)⁴

O estudo LUX-Lung 6 (1200.34) tem um delineamento muito semelhante ao de LUX-Lung 3 (1200.32), porém foi conduzido exclusivamente na Ásia. Os pacientes (n = 364) foram randomizados (2:1) para receber Giotrif 40 mg por via oral uma vez ao dia (n = 242) ou até 6 ciclos de cisplatina-gencitabina (n = 122). A randomização foi estratificada de acordo com o status da mutação do EGFR (L858R; Del 19; outro). Foi permitido o escalonamento da dose de Giotrif para 50 mg após 21 dias de tratamento caso não ocorressem eventos adversos relacionados ao medicamento ou estes fossem limitados (isto é, ausência de diarreia, rash cutâneo, estomatite e/ou outro evento adverso relacionado ao medicamento, maior do que grau 1 do CTCAE), em conformidade com a dosagem de Giotrif e sem prévia redução de dose.

O desfecho primário da sobrevida livre de progressão (SLP) (revisão independente, 221 eventos) mostrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP mediana entre os pacientes tratados com Giotrif e os pacientes tratados com quimioterapia (11,0 vs 5,6 meses). Ao comparar o subgrupo pré-especificado de mutações comuns do EGFR (L858R ou Del 19), a diferença na SLP permaneceu constante (11,0 vs 5,6 meses). A porcentagem de pacientes vivos e sem progressão (taxa de SLP) em 12 meses foi de 46,7% em pacientes tratados com Giotrif e 2,1% em pacientes tratados com quimioterapia para a população geral do estudo, e 56,4% vs 4,4% no subgrupo de mutações comuns.

A curva de Kaplan-Meier da análise de SLP primária é mostrada na Figura 2 e os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 2. No momento da análise primária, um total de 57 pacientes (15,7%) tratados com Giotrif estavam vivos e livres de progressão e não foram considerados na Figura 2.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para SLP por grupo de tratamento no estudo LUX-Lung 6 (população global), de acordo com a revisão independente.

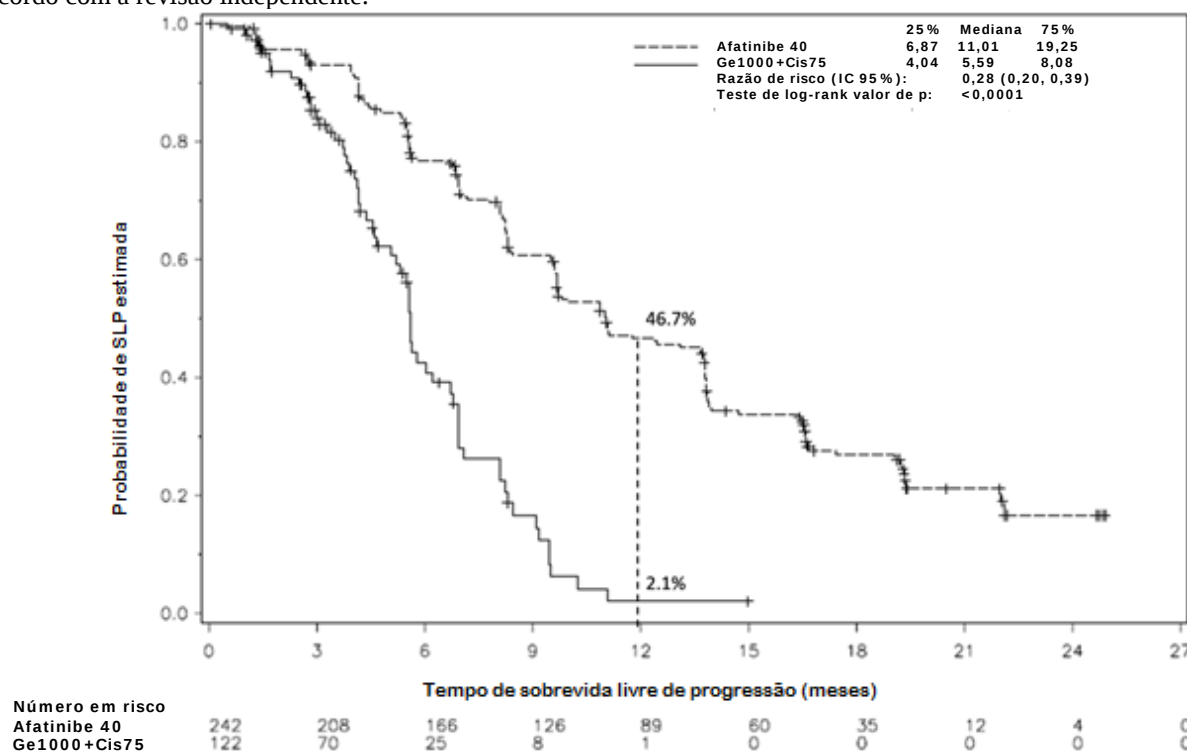


Tabela 2: Resultados de eficácia de Giotrif vs cisplatina-gencitabina (estudo LUX-Lung 6), com base na análise primária a partir de 29 de outubro de 2012 (Revisão Independente).

	GIOTRIF (n=242)	Cisplatina-gencitabina (n=122)	Razão de risco (RR)/ Razão de probabilidades (RP) (IC 95%) valor de p⁴
SLP, População geral do estudo			
Meses (mediana)	11,0	5,6	RR 0,28 (0,20-0,39) <0,0001
SLP em 1 ano	46,7%	2,1%	
SLP em 18 meses	26,8%	0,0%	
SLP, Pacientes com mutações L858R ou Del 19¹			
Meses (mediana)	11,0	5,6	RR 0,25 (0,18-0,35) <0,0001
SLP em 1 ano	56,4%	4,4%	
SLP em 18 meses	26,8%	0,0%	
Taxa de Resposta Objetiva (RC+RPa)²	66,9%	23,0%	RP 7,28 (4,36-12,18) <0,0001
Taxa de controle da doença (RC+RPa+DE)²	92,6%	76,2%	RP 3,84 (2,04-7,24) <0,0001
Duração da resposta Meses (mediana)	9,7	4,3	-
Sobrevida global (SG), População de estudo global			
Meses (mediana)³	23,1	23,5	RR 0,93 (0,72-1,22) 0,6137

¹n=324 (GIOTRIF: 216, cisplatina-gencitabina: 108)

²RC=resposta completa; RPa=resposta parcial; DE=doença estável

³Análise de SG a partir de 27 de dezembro 2013

⁴valor de p para SLP/SG baseado no teste log-rank estratificado; valor de p para Taxa de Resposta Objetiva e Taxa de Controle da Doença com base em regressão logística

A análise de SLP com base na revisão do investigador forneceu resultados similares (SLP mediana de 13,7 vs 5,6 meses, RR= 0,26, IC=95% 0,19–0,36; p<0,0001) à da revisão independente. O efeito na SLP foi consistente entre os subgrupos maiores, incluindo sexo, idade, status ECOG e tipo de mutação (L858R, Del 19), tanto na revisão independente como na do investigador. Com base na revisão do investigador, a taxa de resposta global (TRG) foi de 74,4% vs 31,1%, e a taxa de controle de doença (TCD) foi de 93,0% vs 75,4% em pacientes tratados com Giotrif quando comparado com pacientes tratados com quimioterapia. No subgrupo pré-definido de mutações comuns (Del 19, L858R) para Giotrif (n = 216) e quimioterapia (N = 108), a mediana de sobrevida global (SG) foi de 23,6 meses vs 23,5 meses (RR = 0,83, IC 95% 0,62-1,09, p = 0,1756). Já no subgrupo da mutação do Del 19, a diferença entre a mediana de sobrevida global foi estatisticamente significativa para pacientes tratados com Giotrif em comparação à quimioterapia (mediana de 31,4 vs 18,4 meses, RR=0,64, IC= 95% 0,44–0,94; p=0,0229).

O benefício do SLP foi acompanhado por melhoria nos sintomas relacionados à doença, conforme avaliado pelos Questionários de Qualidade de Vida (QLQ-C30 e QLQ-LC13) da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). O Giotrif retardou significativamente o tempo de piora dos sintomas pré-especificados de tosse, de dispneia e de dor (diferença entre os tratamentos: tosse (–6,34, IC 95% –9,10 a –3,58; p<0,0001), dispneia (–9,89, IC 95% –12,13 a –7,66; p<0,0001) e dor (–5,89, IC 95% –8,50 a –3,27; p<0,0001)) quando comparado com a quimioterapia. Pontuações médias ao longo do tempo referentes à qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foram medidas utilizando-se o QLQ-C30 da EORTC. As pontuações médias ao longo do tempo para qualidade de vida global e para *status* de saúde global foram significativamente melhores para Giotrif comparado à quimioterapia.

LUX-Lung 2 (1200.22)⁵

O LUX-Lung 2 foi um estudo de fase II, aberto e de braço único que investigou a eficácia e segurança de Giotrif em 129 pacientes com adenocarcinoma de pulmão localmente avançado ou metastático (estádio IIIB ou IV) com mutações no EGFR e virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR. Os pacientes foram incluídos para tratamento de primeira linha (n = 61) ou segunda linha (n = 68) (isto é, após falha de 1 regime prévio com quimioterapia). A avaliação do status da mutação do EGFR foi realizada em laboratório central. Os pacientes receberam 40 mg (n = 30) ou 50 mg (n = 99) de Giotrif uma vez ao dia.

O desfecho primário foi a Taxa de Resposta Global (TRG). Os desfechos secundários incluíram SLP, TCD e SG. Para os 61 pacientes tratados em primeira linha, a TRG confirmada foi de 65,6% e a TCD foi de 86,9%, de acordo com a revisão independente. A SLP mediana foi de 12 meses pela revisão independente e 15,6 meses pela avaliação do investigador. A SG mediana para a população tratada em primeira linha não foi atingida. De modo semelhante, a eficácia foi alta no grupo de pacientes que receberam quimioterapia prévia (n=68; TRG 57,4%; SLP de 8 meses pela revisão independente e de 10,5 meses pela avaliação do investigador; TCD 77,9%). A SG mediana para os pacientes em segunda linha foi de 23,3 meses (IC 95% 18,5 – 38).

LUX-Lung 7 (1200.123)⁶

O LUX-Lung 7 é um estudo randomizado, global, aberto e de fase IIb que investiga a eficácia e segurança de Giotrif em pacientes com adenocarcinoma de pulmão localmente avançado ou metastático (estádio IIIB ou IV) com mutações no EGFR em primeira linha de tratamento. Pacientes foram selecionados para a presença de mutações de ativação no EGFR (Del 19 e/ou L858R), utilizando o TheraScreen® (EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd). Os pacientes (n = 319) foram randomizados (1:1) para receber Giotrif 40 mg por via oral uma vez ao dia (n = 160) ou gefitinibe 250 mg por via oral uma vez ao dia (n = 159). A randomização foi estratificada de acordo com o status da mutação do EGFR (Del 19; L858R) e presença de metástases cerebrais (sim; não).

Entre os pacientes randomizados, 62% eram do sexo feminino, a idade mediana foi 63 anos, 16% dos pacientes tinham metástases cerebrais, o desempenho basal de status ECOG foi 0 (31%) ou 1 (69%), 57% eram asiáticos e 43% não asiáticos. Os pacientes tinham uma amostra de tumor com uma mutação do EGFR categorizada como deleção do éxon 19 (58%) ou substituições L858R no éxon 21 (42%).

Os desfechos co-primários são SLP por revisão independente, tempo de tratamento até a falha (TTF) e SG. Desfechos secundários incluem TRG e TCD. O risco de progressão foi significativamente reduzido para afatinibe versus gefitinibe (veja tabela 3) e TRG foi 70% para afatinibe e 56% para gefitinibe. A análise primária de SG será conduzida após o número de eventos necessários ocorrerem segundo o protocolo.

Tabela 3: Resultados de eficácia de Giotrif vs gefitinibe (estudo LUX-Lung 7) com base na análise primária a partir de Agosto de 2015.

	GIOTRIF (n=160)	Gefitinibe (n=159)	Razão de risco (RR)/ Razão de probabilidades (RP) (IC 95%) valor de p²
SLP mediana (meses), População geral do estudo	11,0	10,9	RR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Taxa de SLP em 18 meses	27%	15%	
Taxa de SLP em 24 meses	18%	8%	
Tempo de tratamento até a falha (meses)	13,7	11,5	RR 0,73 (0,58-0,92) 0,0073
Taxa de SLP em 18 meses	35%	27%	
Taxa de SLP em 24 meses	25%	13%	
SG mediana (meses)¹, População de estudo global	27,9	25,0	RR 0,87 (0,65, 1,15) 0,33

¹Análise de SG imatura a partir de Agosto 2015

²valor de p para SLP/TTF/SG baseado no teste log-rank estratificado

A taxa de risco de SLP para pacientes com mutações Del 19 e L858R foi 0,76 (CI 95% [0,55, 1,06]; p=0,1071), e 0,71 (CI 95% [0,47, 1,06]; p=0,0856) respectivamente para afatinibe vs gefitinibe.

Referências bibliográficas

1. Riely GJ. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008; 3(Suppl 2):S146-9.
2. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007; 7(3):169-81.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.
4. Wu YL, Caicun Z, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.
5. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):539-48.
6. Park K, Tan EH, O'byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):577-89.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica**

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Através de uma ligação covalente, afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

A sinalização anômala da via ErbB desencadeada, por exemplo, por mutações e/ou amplificação no EGFR, amplificação ou mutação no HER2 e/ou superexpressão do ligante ou receptor de ErbB, contribui para o fenótipo maligno de subgrupos de pacientes nos vários tipos de câncer.

Nos modelos de doença pré-clínicos com desregulação de mecanismos da via ErbB, o afatinibe como agente único bloqueia efetivamente a sinalização do receptor de ErbB resultando na inibição do crescimento ou regressão tumoral. Modelos de CPNPC com mutações no EGFR L858R ou Del 19 são particularmente sensíveis ao tratamento com afatinibe. A aquisição de uma mutação secundária T790M é um importante mecanismo de resistência adquirida ao afatinibe e a dosagem do gene do alelo contendo T790M correlaciona-se com o grau de resistência *in vitro*. A mutação T790M é encontrada em aproximadamente 50% dos tumores dos pacientes após progressão da doença com o uso do afatinibe, para os quais inibidores da tirosina quinase do EGFR direcionados para T790M podem ser considerados como uma próxima opção de linha de tratamento.

- Eletrofisiologia cardíaca: doses diárias de 50 mg de GIOTRIF não resultaram em prolongamento significativo do intervalo QTcF, após administração única ou múltipla, em pacientes com tumores sólidos refratários ou recidivados. Não houve achados cardíacos de segurança com significância clínica, sugerindo que GIOTRIF não tem efeito relevante no intervalo QTcF.

Farmacocinética

- Absorção e distribuição

Observam-se concentrações máximas ($C_{\text{máx}}$) de afatinibe após aproximadamente 2 a 5 horas da administração oral de GIOTRIF. Um aumento leve, pouco mais que proporcional, foi observado nos valores médios de $C_{\text{máx}}$ e $ASC_{0-\infty}$ na faixa de dose de 20 mg a 50 mg de GIOTRIF. A exposição sistêmica ao afatinibe diminuiu em 50% ($C_{\text{máx}}$) e 39% ($ASC_{0-\infty}$) quando administrado com alimentação com alto teor de gordura, comparado com a administração em jejum. Com base nos dados farmacocinéticos da população dos estudos clínicos em vários tipos de tumor, observou-se uma redução média de 26% na $ASC_{\text{r,ss}}$ na presença de alimentos consumidos até 3 horas antes ou 1 hora após administração de GIOTRIF. Portanto, não se deve ingerir alimentos por pelo menos 3 horas antes e pelo menos 1 hora após tomar GIOTRIF. A biodisponibilidade relativa média após a administração de GIOTRIF foi de 92% (taxa média geométrica ajustada de $ASC_{0-\infty}$) quando comparado a uma solução oral.

A ligação *in vitro* de afatinibe às proteínas do plasma humano é de aproximadamente 95%.

A resposta ao afatinibe ocorreu rapidamente após o início do tratamento: dos 129 pacientes (56,1%) com resposta objetiva pela revisão independente, 95 (41,3%) responderam na semana 6 do tratamento, 20 (8,7%) na semana 12 e os 14 pacientes restantes (6,1%) tiveram resposta documentada na semana 18 ou posteriormente.

- Metabolismo e excreção

As reações metabólicas catalisadas por enzimas têm um papel insignificante no metabolismo de afatinibe *in vivo*. Os principais metabólitos circulantes do afatinibe são adutos covalentes a proteínas. Após a administração de uma solução oral de 15 mg de afatinibe, 85,4% da dose foi recuperada nas fezes e 4,3% na urina. O composto precursor de afatinibe é responsável por 88% da dose recuperada. A meia-vida terminal aparente é de 37 horas. Concentrações plasmáticas de afatinibe no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 8 dias de administrações múltiplas, resultando em um acúmulo de 2,77 vezes (ASC) e 2,11 vezes ($C_{\text{máx}}$).

Análise farmacocinética em populações especiais

Foi realizada análise farmacocinética de uma população de 927 pacientes com câncer (764 com CPNPC), tratados com Giotrif como monoterapia. Nenhum ajuste na dose inicial é considerado necessário para quaisquer das seguintes variáveis testadas.

- Insuficiência renal: menos de 5% de uma dose única de afatinibe é excretada pelos rins. A segurança, a farmacocinética e a eficácia de Giotrif em pacientes com insuficiência renal não foram avaliadas especificamente.

A exposição ao Giotrif aumentou moderadamente com a redução da depuração da creatinina (CrCL), isto é, para um paciente com CrCL de 60 ou 30 mL/min a exposição ao afatinibe ($ASC_{\tau,ss}$) aumentou em 13% e 42%, e diminuiu em 6% e 20% para um paciente com CrCL de 90 ou 120 mL/min, respectivamente, comparado a um paciente com CrCL de 79 mL/min (CrCL mediana na população global de pacientes analisados).

- Insuficiência hepática: o afatinibe é eliminado principalmente por excreção biliar/fecal. Pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B) tiveram exposição semelhante em comparação com voluntários saudáveis, após administração de dose única de 50 mg de Giotrif. Este fato é consistente com dados farmacocinéticos das populações provenientes de estudos clínicos em diversos tipos de tumor. Não foi estudada a farmacocinética do afatinibe em sujeitos com disfunção hepática grave (Child Pugh C).

Pacientes com insuficiência hepática leve e moderada identificada por testes de função hepática alterados, não se correlacionaram com nenhuma alteração significativa na exposição de afatinibe.

- Idade: não se observou nenhum impacto significativo da idade (faixa de 28 – 87 anos) na farmacocinética do afatinibe.

- Peso corporal: a exposição plasmática ($ASC_{\tau,ss}$) aumentou em 26% para um paciente de 42 kg (percentil 2,5) e diminuiu em 22% para um paciente de 95 kg (percentil 97,5) com relação a um paciente com peso de 62 kg (peso corporal mediano de pacientes na população global).

- Sexo: pacientes do sexo feminino tiveram uma exposição plasmática 15% maior ($ASC_{\tau,ss}$, peso corporal corrigido) que os pacientes do sexo masculino.

- Raça: não houve diferença estatisticamente significativa na farmacocinética de afatinibe entre pacientes asiáticos e caucasianos. Além disso, nenhuma diferença evidente na farmacocinética de pacientes índio-americanos/nativos do Alaska ou negros pode ser detectada com base nos poucos dados disponíveis nestas populações (6 e 9 de 927 pacientes incluídos na análise, respectivamente).

- Outras características/fatores intrínsecos do paciente com impacto significativo na exposição do afatinibe foram: capacidade funcional ECOG, níveis de lactato desidrogenase, níveis de fosfatase alcalina e proteína total. A magnitude dos efeitos individuais destas covariáveis não foi considerada clinicamente relevante.

Histórico de tabagismo, consumo de álcool ou presença de metástases no fígado não tiveram impacto significativo na farmacocinética de afatinibe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Giotrif é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao afatinibe ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avaliação da condição da mutação do EGFR

Para avaliar o status da mutação do EGFR de um determinado paciente, é importante a utilização de uma metodologia bem validada e robusta, a fim de se evitar resultados falso-negativos ou falso-positivos.

Diarreia

Diarreia, inclusive diarreia grave, foi relatada durante o tratamento com Giotrif. A diarreia pode levar a desidratação com ou sem insuficiência renal, que em raros casos resultou em óbito. De modo geral, a diarreia ocorreu dentro das 2 primeiras semanas de tratamento. Diarreia de grau 3 ocorreu mais frequentemente nas 6 primeiras semanas de tratamento. Uma conduta proativa com relação à diarreia, incluindo hidratação adequada associada ao uso de agentes antidiarreicos, especialmente dentro das 6 primeiras semanas de tratamento, é importante e deve ser instituída mediante os primeiros sinais de diarreia. Agentes antidiarreicos (ex. loperamida) devem ser usados e, se necessário, sua dose deve ser escalonada até a dose máxima recomendada aprovada. Os agentes antidiarreicos devem estar prontamente disponíveis, para que o tratamento possa ser iniciado nos primeiros sinais de diarreia, e mantido até que os movimentos intestinais cessem por 12 horas. Os pacientes com diarreia grave podem requerer interrupção e redução de dose, ou descontinuação do tratamento com Giotrif. Os pacientes que evoluírem para desidratação podem necessitar de administração intravenosa de eletrólitos e fluidos.

Eventos adversos relacionados à pele

Rash/acne foram relatados em pacientes tratados com Giotrif. Em geral, o rash se manifesta como rash acneiforme eritematoso, leve ou moderado, que pode ocorrer ou piorar em áreas expostas ao sol. Para pacientes que se expuserem ao sol, é aconselhável o uso de roupas protetoras e/ou protetor solar. A intervenção precoce nas reações dermatológicas (por exemplo, com o uso de emolientes e antibióticos) pode facilitar o tratamento contínuo com Giotrif.

Os pacientes com reações cutâneas prolongadas ou graves podem também requerer interrupção temporária do tratamento, redução de dose, intervenções terapêuticas adicionais e encaminhamento a especialistas com experiência no manejo de tais reações dermatológicas. Bolhas na pele, pele bolhosa e esfoliativa, incluindo raros casos sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica também foram relatados. O tratamento com Giotrif deve ser interrompido ou descontinuado caso o paciente apresente condições graves de bolhas na pele, pele bolhosa ou esfoliativa.

Sexo feminino, baixo peso corporal e insuficiência renal subjacente

Observaram-se exposições mais altas ao afatinibe em pacientes do sexo feminino, em pacientes com baixo peso corporal e naqueles com insuficiência renal subjacente. Isto pode resultar em maior risco de desenvolvimento de eventos adversos mediados pelo EGFR como diarreia, rash/acne e estomatite. Recomenda-se um monitoramento mais próximo em pacientes com estes fatores de risco.

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Houve relatos de eventos de DPI ou semelhantes à DPI (como infiltrado pulmonar, pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo, alveolite alérgica), incluindo casos fatais em pacientes recebendo Giotrif para o tratamento de CPNPC. Eventos semelhantes à DPI relacionados ao medicamento foram relatados em 0,7% dos pacientes tratados com Giotrif em todos os estudos clínicos (incluindo 0,5% dos pacientes com eventos semelhantes à DPI de grau ≥ 3 do CTCAE). Não foram estudados pacientes com histórico de DPI. Deve-se realizar uma avaliação cuidadosa de todos os pacientes com início agudo e/ou piora inexplicável dos sintomas pulmonares (dispneia, tosse, febre) para exclusão de DPI. O tratamento com Giotrif deve ser interrompido, enquanto estes sintomas são investigados. Caso o diagnóstico de DPI seja confirmado, deve-se instituir tratamento apropriado conforme necessário e interromper permanentemente o tratamento com Giotrif.

Insuficiência hepática grave

Insuficiência hepática, incluindo casos fatais, foi relatada durante o tratamento com Giotrif em menos de 1% dos pacientes. Nestes pacientes, alguns fatores de confusão como doença hepática pré-existente e/ou comorbidades associadas à progressão da neoplasia de base estiveram presentes. Recomenda-se a realização periódica de testes de função hepática, em pacientes com doença hepática pré-existente. O tratamento com Giotrif pode precisar ser interrompido em pacientes que apresentem piora da função hepática. Deve-se descontinuar o tratamento em pacientes que desenvolveram insuficiência hepática grave durante o tratamento com Giotrif.

Ceratite

Em casos de sintomas como inflamação aguda do olho ou apresentando piora, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão borrada, dor no olho e/ou olho vermelho, o paciente deve ser prontamente encaminhado ao oftalmologista. Deve-se interromper ou descontinuar o tratamento com Giotrif caso o diagnóstico de ceratite ulcerativa seja confirmado. Neste caso, devem ser cuidadosamente considerados os riscos e os benefícios da continuação do tratamento. Giotrif deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de ceratite, ceratite ulcerativa ou casos graves de olho seco. O uso de lentes de contato também é um fator de risco para ceratite e ulceração.

Função ventricular esquerda

Disfunção ventricular esquerda tem sido associada à inibição do HER2. Com base nos dados dos estudos clínicos disponíveis, não existem indícios de que Giotrif cause efeitos adversos na contratilidade cardíaca. No entanto, Giotrif não foi estudado em pacientes com alteração da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ou com histórico cardíaco significativo. Em pacientes com fatores cardíacos de risco e naqueles com condições que possam afetar a FEVE, deve-se considerar o monitoramento cardíaco, incluindo-se uma avaliação da FEVE no período basal e durante o tratamento com Giotrif. Em pacientes que desenvolvem sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve-se considerar o monitoramento cardíaco incluindo-se avaliação da FEVE.

Em pacientes com fração de ejeção abaixo do limite inferior da normalidade para a instituição, deve-se considerar a avaliação por um cardiologista, bem como a interrupção ou descontinuação do tratamento com Giotrif.

Interações com a Glicoproteína-P (P-gp)

A administração de inibidores fortes da P-gp antes do tratamento com Giotrif deve ser feita com cautela, pois pode levar a um aumento da exposição ao afatinibe. Caso seja necessário o tratamento com inibidores da P-gp, estes devem ser administrados simultaneamente ou após Giotrif. O tratamento concomitante com indutores fortes de P-gp pode reduzir a exposição ao afatinibe.

Lactose

Giotrif contém lactose. Pacientes com intolerância hereditária rara à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

Estudos pré-clínicos com afatinibe não mostraram sinais de teratogenicidade até e incluindo-se os níveis de dose letais para a mãe. Reações adversas foram restritas a níveis de doses evidentemente tóxicas.

Não há estudos em mulheres grávidas utilizando Giotrif. O risco potencial para humanos é, portanto, desconhecido. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com Giotrif. Métodos contraceptivos adequados devem ser usados durante o tratamento e por pelo menos 2 semanas após a última dose. Caso Giotrif seja utilizado durante a gravidez ou caso a paciente engravide enquanto estiver em uso de Giotrif, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

- Lactação

Com base nos dados pré-clínicos, é provável que afatinibe seja excretado no leite humano. Não se pode excluir um risco ao lactente. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com Giotrif.

- Fertilidade

Não se realizaram estudos de fertilidade em humanos com Giotrif. Dados pré-clínicos toxicológicos disponíveis mostraram efeitos nos órgãos reprodutivos em doses mais altas. Portanto, não se pode excluir um efeito adverso do tratamento com Giotrif na fertilidade humana.

GIOTRIF está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interações com a Glicoproteína-P (P-gp):

Efeito dos inibidores e dos indutores de P-gp: dois estudos foram conduzidos a fim de avaliar o efeito do ritonavir, um potente inibidor de P-gp, na farmacocinética de afatinibe. Um estudo investigou a biodisponibilidade relativa de afatinibe com administração simultânea de ritonavir (200 mg duas vezes ao dia por 3 dias) ou 6 horas após uma dose única de 40 mg de Giotrif. A biodisponibilidade relativa de afatinibe foi de 119% ($ASC_{0-\infty}$) e 104% ($C_{máx}$) quando administrado simultaneamente com ritonavir, e 111% ($ASC_{0-\infty}$) e 105% ($C_{máx}$) quando o ritonavir foi administrado 6 horas após o Giotrif. Em um segundo estudo, quando o ritonavir (200 mg duas vezes ao dia por 3 dias) foi administrado 1 hora antes de uma dose única de 20 mg de Giotrif, a exposição ao afatinibe aumentou em 48% ($ASC_{0-\infty}$) e 39% ($C_{máx}$).

O pré-tratamento com rifampicina (600 mg uma vez ao dia por 7 dias), um potente indutor de P-gp, reduziu a exposição plasmática de afatinibe em 34% ($ASC_{0-\infty}$) e 22% ($C_{\max}$), após administração de uma dose única de 40 mg de GIOTRIF. Efeito do afatinibe nos substratos de P-gp: com base em dados *in vitro*, afatinibe é um inibidor moderado de P-gp. Considera-se improvável que o tratamento com GIOTRIF resulte em alterações nas concentrações plasmáticas de outros substratos de P-gp.

Com base nos dados *in vitro*, o afatinibe é considerado um substrato da P-gp. Com base nos estudos clínicos, a administração concomitante com fortes inibidores ou indutores da P-gp pode alterar a exposição ao afatinibe. Os resultados de um estudo sobre interações medicamentosas demonstraram que GIOTRIF pode ser seguramente associado a inibidores da P-gp (como o ritonavir), contanto que o inibidor seja administrado simultaneamente ou após GIOTRIF. Caso sejam administrados antes do GIOTRIF, inibidores fortes da P-gp (incluindo, mas não somente, ritonavir, ciclosporina A, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamil, quinidina, tacrolimo, nelfinavir, saquinavir e amiodarona) podem aumentar a exposição ao afatinibe e, por isso, devem ser usados com cautela.

Indutores fortes da P-gp (incluindo, mas não somente, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou erva-de-são-joão) podem reduzir a exposição ao afatinibe.

- Proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP): estudos *in vitro* indicaram que o afatinibe é um substrato e um inibidor do transportador de BCRP.

- Sistema de transporte de captação de medicamento: dados *in vitro* indicaram que as interações medicamentosas com afatinibe, devido à inibição dos transportadores OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, e OCT3 são consideradas improváveis.

- Enzimas metabolizadoras de medicamentos:

Enzimas do citocromo P450 (CYP): Efeito de indutores e inibidores das enzimas CYP: dados *in vitro* indicam que interações medicamentosas com afatinibe devido à inibição ou indução das enzimas CYP são consideradas improváveis. Descobriu-se que em humanos, as reações metabólicas catalisadas por enzima têm um papel insignificante no metabolismo de afatinibe. Aproximadamente 2% da dose de afatinibe foram metabolizados pelo FMO3 e a n-desmetilação dependente do CYP3A4 foi muito baixa para ser detectada quantitativamente.

Efeito de afatinibe nas enzimas CYP: o afatinibe não é um inibidor ou indutor das enzimas CYP. Portanto, é improvável que o GIOTRIF afete a metabolização de outros medicamentos dependentes das enzimas CYP.

UDP-glicuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1): os dados *in vitro* indicaram que interações medicamentosas com afatinibe devido à inibição da UGT1A1 são improváveis.

- Efeito da ingestão de alimentos: a coadministração de GIOTRIF com uma refeição rica em gordura resultou em redução significativa da exposição ao afatinibe em aproximadamente 50% com relação à $C_{\max}$ e 39% com relação à $ASC_{0-\infty}$. GIOTRIF não deve ser administrado com alimento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Apenas remover o envoltório para uso. O blister pode ser guardado por até 14 dias fora do envoltório, mantendo suas características inalteradas.

Retirar o comprimido do blister somente para uso.

O comprimido revestido de GIOTRIF 30 mg é azul escuro, redondo, biconvexo, com as bordas chanfradas, com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim em uma face e T30 na outra.

O comprimido revestido de GIOTRIF 40 mg é azul claro, redondo, biconvexo, com as bordas chanfradas, com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim em uma face e T40 na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

A dose recomendada de GIOTRIF por via oral é de 40 mg uma vez ao dia para pacientes com CPNPC com mutação positiva não tratados previamente com um inibidor da tirosina quinase do EGFR (pacientes virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR).

GIOTRIF não deve ser ingerido com alimento. Não se deve consumir alimentos durante pelo menos 3 horas antes e 1 hora após a ingestão de GIOTRIF. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros e com água.

O tratamento com GIOTRIF deve ser continuado até a progressão da doença ou até que não seja mais tolerado pelo paciente (vide tabela 4).

Método alternativo de administração

Na impossibilidade de administrar o comprimido inteiro, os comprimidos de GIOTRIF podem ser dispersos em aproximadamente 100 mL de água potável sem gás. Não se deve utilizar nenhum outro líquido. O comprimido deve ser colocado na água sem ser triturado, e deve ser misturado por até 15 minutos até que o comprimido seja quebrado em partículas bem pequenas. A dispersão deve ser ingerida imediatamente. O copo deve ser lavado com aproximadamente 100 mL de água, que também deverá ser ingerida. A dispersão também pode ser administrada através de sonda nasogástrica.

Escalonamento de dose

Escalonamento de dose até o máximo de 50 mg/dia pode ser considerado em pacientes que toleraram a dose inicial de 40 mg/dia (isto é, ausência de diarreia, rash cutâneo, estomatite e outros eventos relacionados ao medicamento de grau > 1 do CTCAE) no primeiro ciclo de tratamento. A dose não deve ser escalonada em pacientes com uma redução de dose anterior.

Ajuste de dose por reações adversas

Reações adversas sintomáticas (por exemplo, diarreia grave/persistente ou reações adversas relacionadas à pele) podem ser manejadas com sucesso por meio da interrupção do tratamento e de reduções da dose de GIOTRIF, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4: Informação de ajuste de dose para reações adversas.

Evento adverso relacionado ao medicamento do CTCAE ^a	Dose recomendada de GIOTRIF	
	Sem interrupção ^b	Sem ajuste de dose
Grau 1 ou Grau 2		
Grau 2 (prolongada ^c ou intolerável) ou Grau ≥ 3	Interromper até Grau 0/1 ^b	Retomar com redução de dose em intervalos de 10 mg ^d

^a Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos v 3.0 do Instituto Nacional do Câncer.

^b Em caso de diarreia deve-se administrar medicamentos antidiarreicos imediatamente (por exemplo, loperamida). Em caso de diarreia persistente, o medicamento antidiarreico deve ser mantido até a interrupção dos movimentos intestinais.

^c > 48 horas de diarreia e/ou > 7 dias de rash.

^d Caso o paciente não consiga tolerar 20 mg/dia, deve-se considerar a descontinuação permanente de GIOTRIF.

A possibilidade de doença pulmonar intersticial (DPI) deve ser considerada caso o paciente desenvolva sintomas respiratórios agudos ou apresente piora dos mesmos. Neste caso, GIOTRIF deve ser interrompido, enquanto se faz a investigação destes sintomas. Caso a DPI seja diagnosticada, GIOTRIF deverá ser descontinuado e o tratamento apropriado instituído, conforme necessário.

Esquecimento de dose

No caso de uma dose ser esquecida, esta deve ser tomada no mesmo dia, assim que o paciente se lembrar. No entanto, caso a próxima dose ocorra nas 8 horas seguintes, então a dose esquecida deverá ser omitida.

Pacientes com insuficiência renal

A segurança, a farmacocinética e a eficácia de GIOTRIF não foram avaliadas em estudo clínico dedicado a pacientes com insuficiência renal. Com base nas análises farmacocinéticas de população, não são necessários ajustes de dose

inicial em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não se recomenda o tratamento de Giotrif em pacientes com insuficiência renal grave (< 30 mL/min de depuração de creatinina).

Pacientes com insuficiência hepática

A exposição ao afatinibe não é significativamente alterada em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Giotrif não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C). Não se recomenda o uso de Giotrif nesta população.

Idade, raça, sexo

Nenhum ajuste de dose é necessário devido à idade do paciente, raça ou sexo.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Giotrif não foram estudadas em pacientes pediátricos. Portanto, o tratamento de crianças ou adolescentes com Giotrif não é recomendado.

Uso de inibidores da glicoproteína P (P-gp)

Caso seja necessário o uso de inibidores da P-gp, estes devem ser administrados juntamente ou após Giotrif.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação de segurança de Giotrif é baseada nos dados dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

Estudos controlados

No estudo pivotal LUX-Lung 3 (1200.32), um total de 229 pacientes virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR foi tratado com Giotrif, com uma dose inicial de 40 mg, uma vez ao dia. Um total de 111 pacientes foi tratado com cisplatina-pemetrexede. A incidência global de Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) em pacientes tratados com Giotrif 40 mg uma vez ao dia foi semelhante à de cisplatina-pemetrexede (100% vs 96%). A incidência de diarreia (95% vs 15%) e rash/acne (89% vs 6%) foi maior em pacientes tratados com Giotrif, do que nos pacientes tratados com cisplatina-pemetrexede, respectivamente. Reduções de dose como consequência de RAMs ocorreram em 57% dos pacientes tratados com Giotrif. Em geral, a redução de dose levou a uma menor frequência de eventos adversos comuns (por exemplo, depois da primeira redução de dose, a frequência de diarreia, independentemente da causa, diminuiu de 96% para 52%).

A descontinuação do tratamento devido a RAMs foi menor entre os pacientes que receberam Giotrif 40 mg uma vez ao dia, comparativamente aos pacientes que receberam cisplatina-pemetrexede (8% vs 12%). Entre os pacientes tratados com Giotrif, a descontinuação devido à diarreia e rash/acne foi de 1,3% e 0%, respectivamente.

No estudo de suporte LUX-Lung 1 (1200.23), controlado por placebo, um total de 390 pacientes tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR foi randomizado para receber Giotrif e foi tratado com uma dose inicial de 50 mg, uma vez ao dia. Um total de 195 pacientes recebeu placebo. A incidência global de RAMs em pacientes tratados com Giotrif 50 mg uma vez ao dia foi maior que com placebo (95% vs 38%). A incidência de diarreia (85% vs 6%) e rash/acne (77% vs 13%) foi maior nos pacientes tratados com Giotrif. Reduções de dose devido a RAMs ocorreram em 38% dos pacientes tratados com Giotrif. No geral, a redução de dose levou a uma menor frequência de eventos adversos comuns (por exemplo, após a primeira redução de dose, a frequência de diarreia, independentemente da causa, diminuiu de 87% para 49%).

A descontinuação do tratamento devido a RAMs foi maior entre os pacientes que receberam Giotrif 50 mg uma vez ao dia comparativamente aos pacientes que receberam placebo (8% vs 1%). Entre os pacientes tratados com Giotrif, a descontinuação como consequência de diarreia e rash/acne foi de 3,6% e 1,8%, respectivamente.

No estudo pivotal LUX-Lung 6 (1200.34) um total de 239 pacientes virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR foi tratado com Giotrif, com uma dose inicial de 40 mg, uma vez ao dia. Um total de 113 pacientes foi tratado com cisplatina-gencitabina. A incidência global de RAMs em pacientes tratados com Giotrif 40 mg uma vez ao dia foi semelhante à de cisplatina-gencitabina (98,7% vs 99,1%). A incidência de diarreia (88,3% vs 10,6%) e rash/acne (80,8% vs 8,8%) foi maior em pacientes tratados com Giotrif, do que nos pacientes tratados com cisplatina-gencitabina, respectivamente. Reduções de dose como consequência de RAMs ocorreram em 32,2% dos pacientes tratados com Giotrif. Em geral, a redução da dose levou a uma menor frequência de eventos adversos comuns.

A descontinuação do tratamento devido a RAMs foi menor entre os pacientes que receberam Giotrif 40 mg uma vez ao dia, comparativamente aos pacientes que receberam cisplatina-gencitabina (6% vs 40%). Entre os pacientes tratados com Giotrif, a descontinuação devido à diarreia e rash/acne foi de 0% e 2,1%, respectivamente.

Todos os estudos em CPNPC com doses diárias de Giotrif de 40 mg ou 50 mg

A segurança de Giotrif com doses iniciais de 40 mg ou 50 mg uma vez ao dia, em monoterapia, foi avaliada em análises agrupadas dos estudos de CPNPC em pacientes portadores de mutações no EGFR. O tipo de histologia predominante foi adenocarcinoma de pulmão. Em geral, os tipos de RAMs foram geralmente associados à inibição do EGFR pelo afatinibe. O perfil das RAMs da análise agrupada dos pacientes expostos a Giotrif 40 mg ou 50 mg uma vez ao dia foi consistente com os estudos LUX-Lung 3 e LUX-Lung 1 respectivamente. RAMs de Grau 1 ou 2 conforme CTCAE ocorreram em 58,8% e 53,1% de pacientes tratados com Giotrif 40 mg e 50 mg, respectivamente. Para ambas doses nas 2 diferentes populações de pacientes, a maioria das RAMs foi de grau 1 ou 2 de acordo com o CTCAE, e manejáveis conforme descrito em “8. Posologia e Modo de Usar” e “5. Advertências e Precauções”. RAMs de grau 3 ou 4 conforme CTCAE ocorreram em 38% e 41% dos pacientes tratados com Giotrif 40 mg e 50 mg, respectivamente. RAMs de grau 3 conforme CTCAE também foram manejáveis, conforme descrito em “8. Posologia e Modo de Usar” e “5. Advertências e Precauções”, o que se traduziu em baixas taxas de descontinuação do tratamento devido a RAMs para ambas as doses iniciais (7% vs 11,7%).

Um resumo das RAMs comuns como diarreia e rash/acne em pacientes com CPNPC portadores de mutações no EGFR que receberam monoterapia de Giotrif em estudos clínicos, está descrito na tabela 5.

Tabela 5: Análises agrupadas de diarreia e rash/acne relacionadas ao medicamento em pacientes com CPNPC portadores de mutação no EGFR que receberam Giotrif em monoterapia, nos estudos clínicos.

	Virgens de tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR (Dose inicial 40 mg/dia) n=497	Pré-tratados com inibidores da tirosina quinase do EGFR (Dose inicial 50 mg/dia) n=1.638
Rash/acne de grau 3 do CTCAE	14,3%	11,8%
Diarreia de grau 3 do CTCAE	9,9%	17,6%
Descontinuação devido à rash/acne (todos os graus)	1,2%	1,9%
Descontinuação devido à diarreia (todos os graus)	0,6%	4,5%

Entre os pacientes que receberam uma dose inicial de 40 mg, 1 paciente (0,2%) apresentou rash/acne de grau 4. Entre os pacientes que receberam uma dose inicial de 50 mg, 1 paciente (0,1%) apresentou rash/acne de grau 4 e 3 pacientes (0,2%) apresentaram diarreia de grau 4.

RAMs classificadas de acordo com os termos preferenciais do MedDRA relatadas em qualquer grupo de dose de Giotrif por população, em todos os estudos em CPNPC com doses iniciais diárias de 40 mg e 50 mg, estão descritas na tabela 6.

Tabela 6: Eventos adversos identificados a partir de todos os estudos de CPNPC com doses iniciais diárias de Giotrif 40 mg e 50 mg em monoterapia e experiência pós-comercialização.

Frequência	Evento Adverso
Reações muito comuns ($\geq 1/10$)	Paroníquia Redução de apetite Epistaxe Diarreia Estomatite Náusea Vômito

	Rash Dermatite acneiforme Prurido Pele seca
Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Cistite Desidratação Hipocalcemia Disgeusia Conjuntivite Olho seco Rinorreia Queilite Dispepsia Aumento de alanina aminotransferase Aumento de aspartato aminotransferase Síndrome da eritrodismestesia palmo-plantar Espasmos musculares Insuficiência renal Pirexia Redução de peso Distúrbios ungueais
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Ceratite Doença pulmonar intersticial Pancreatite
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ Necrólise epidérmica tóxica ¹

¹ Derivado de experiência pós-comercialização.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maior dose de GIOTRIF estudada em um número limitado de pacientes nos estudos clínicos e fase I foi de 160 mg uma vez ao dia, por 3 dias, e 100 mg uma vez ao dia, por 2 semanas. As reações adversas observadas nesta dose foram primariamente eventos dermatológicos (rash/acne) e gastrointestinais (especialmente diarreia). A superdosagem em dois adolescentes saudáveis envolvendo a ingestão de 360 mg cada de GIOTRIF (como parte da ingestão de uma mistura de medicamentos) foi associada a reações adversas do tipo náusea, vômito, astenia, tontura, cefaleia, dor abdominal e amilase elevada ($< 1,5$ vezes LSN). Ambos os pacientes se recuperaram destes eventos adversos.

Tratamento

Não existe antídoto específico para superdosagem com GIOTRIF. Em caso de suspeita de superdosagem, GIOTRIF deve ser suspenso e o tratamento de suporte instituído.

A eliminação de afatinibe não absorvido pode ser feita através de êmese ou lavagem gástrica, caso haja indicação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0174

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra - SP

GIOTRIF PROFISSIONAL DA SAÚDE



CNPJ 60.831.658/0021-10
SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein, Alemanha

Venda sob prescrição médica



20170803
CR17-00

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2016	2450861/16-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2015	0739406/15-9	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	29/02/2016	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	30 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28 40 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28
04/11/2016	2453269/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2453269/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO REAÇÕES ADVERSAS	VPS	30 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28 40 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28
05/04/2017	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	30 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28 40 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28