

Ajuste de dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas sintomáticas (por ejemplo, diarrea grave/persistente o reacciones adversas cutáneas) se pueden controlar de forma satisfactoria con la interrupción del tratamiento y la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento de **FANITRIX** tal como se describe en la **Tabla 7** (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**).

Tabla 7: Información de ajuste de dosis por reacciones adversas

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

^a Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI

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

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

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

Se debe considerar una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) si un paciente desarrolla o presenta empeoramiento de síntomas respiratorios, y se debe interrumpir el tratamiento hasta evaluar la situación. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá el tratamiento con **FANITRIX** y se iniciará la terapia adecuada según sea necesario (ver **ADVERTENCIAS**).

Dosis olvidada

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

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

En caso de ser necesario tomar inhibidores de la gp-P, éstos se administrarán utilizando dosis fraccionadas, esto es, dejando la máxima separación de tiempo entre el inhibidor de la gp-P y **FANITRIX**. Esto significa dejar un espacio de 6 horas (para inhibidores de la gp-P administrados dos veces al día) o de 12 horas (para inhibidores de la gp-P administrados una vez al día) respecto a la toma de **FANITRIX** (Ver **PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

El uso de **FANITRIX** en la población pediátrica para la indicación del CPCNP no es relevante. Por lo tanto, no se recomienda tratar a niños o adolescentes con este medicamento.

Modo de administración

FANITRIX se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Si no pueden tragarse enteros, pueden disolverse en 100 ml aproximadamente de agua no carbonatada. No utilice otros líquidos. Se debe colocar el comprimido en el agua sin triturarlo y remover el vaso de vez en cuando durante unos 15 minutos hasta que se haya disuelto en partículas muy pequeñas. La dispersión debe consumirse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con unos 100 ml de agua que deben beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de una sonda gástrica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

ADVERTENCIAS

Evaluación del estado de mutación del EGFR

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

Diarrea

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

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

Acontecimientos adversos cutáneos

Se han notificado casos de exantema/acné en pacientes tratados con este medicamento (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acniforme leve o moderado que puede aparecer o empeorar en áreas expuestas al sol. Para pacientes que se expongan al sol, se recomienda llevar ropa para protegerse y el uso de protectores solares. La intervención precoz (por ejemplo con emolientes, antibióticos) sobre las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Afatinib. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), intervenciones terapéuticas adicionales y la derivación a un dermatólogo experto en el tratamiento de estos efectos cutáneos. Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, que incluyen casos raros sugestivos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento si el paciente desarrolla alteraciones dermatológicas ampollosas, vesiculares o exfoliativas graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Sexo femenino, peso corporal bajo e insuficiencia renal subyacente

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

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

Para descartar una posible EPI se debe evaluar de forma cuidadosa a todos los pacientes con un inicio agudo y/o un empeoramiento inexplicable de síntomas respiratorios (disnea, tos, fiebre). Se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento a la espera de los resultados de la evaluación de los síntomas. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá de forma definitiva el tratamiento con Afatinib y se iniciará la terapia adecuada según sea necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática grave

Se han notificado casos de fallo hepático, incluidos fallecimientos, durante el tratamiento con este medicamento en menos del 1% de los pacientes. En estos, los factores de confusión incluyeron hepatopatías preexistentes y/o comorbilidades asociadas a la progresión del proceso oncológico subyacente. Se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicas en pacientes con hepatopatía preexistente. En los estudios pivoteals se han observado elevaciones de grado 3 de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) en el 2,4% (Estudio 1) y en el 1,6% (Estudio 5) de los pacientes con pruebas hepáticas normales a nivel basal tratados con 40 mg/día. En el Estudio 1, las elevaciones de ALT/AST de grado 3 fueron unas 3,5 veces mayores en pacientes con pruebas hepáticas anormales a nivel basal. En el Estudio 5 no hubo elevaciones de ALT/AST de grado 3 en pacientes con pruebas hepáticas anómalas a nivel basal (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento en pacientes que muestran un empeoramiento de la función hepática (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se suspenderá de forma definitiva el tratamiento en pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave durante el tratamiento con Afatinib.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal, incluidas muertes, durante el tratamiento en el 0,2 % de los pacientes en todos los estudios clínicos controlados aleatorizados. En la mayor parte de los casos, la perforación gastrointestinal estaba asociada a otros factores de riesgo conocidos, entre los que se incluyen los medicamentos concomitantes como, por ejemplo, los corticosteroides, AINEs o agentes antiangiogénicos, los antecedentes de úlcera gastrointestinal, la enfermedad diverticular subyacente, la edad o las metástasis intestinales en las zonas de perforación.

En los pacientes que desarrollan una perforación gastrointestinal mientras toman Afatinib, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Queratitis

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

Función ventricular izquierda

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

En los pacientes que presentan signos y síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un monitoreo cardíaco que incluya la evaluación de la FEVI.

En pacientes con una fracción de eyección inferior al límite considerado normal para la institución, debe solicitarse una consulta a cardiología y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento.

Interacciones con la glicoproteína P (gp-P)

El tratamiento concomitante con inductores potentes de la gp-P puede disminuir la exposición a Afatinib (ver **PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg contiene 45 mg, 67, 50 mg, 90 mg y 112,50 mg de lactosa respectivamente.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con los sistemas de transporte del medicamento

Efectos de los inhibidores de la gp-P de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sobre Afatinib Estudios *in vitro* han demostrado que Afatinib es un sustrato de la gp-P y de la BCRP. Al administrar el inhibidor potente de la gp-P y la BCRP, ritonavir (200 mg dos veces al día durante 3 días), 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de Afatinib, la exposición a Afatinib aumentó un 48% (AUC_{0-∞}) y un 39% (C_{max}). En cambio, cuando se administró ritonavir de forma simultánea o 6 horas después de una dosis de 40 mg de Afatinib, la biodisponibilidad relativa de Afatinib fue de un 119% (AUC_{0-∞}) y un 104% (C_{max}), un 111% (AUC_{0-∞}) y un 105% (C_{max}), respectivamente. Por lo tanto, se recomienda administrar inhibidores potentes de la gp-P (entre ellos ritonavir, ciclosporina A, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir y amiodarona) utilizando dosis fraccionadas, preferentemente a intervalos de 6 horas o 12 horas respecto a la toma de Afatinib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Efectos de los inductores de la gp-P sobre Afatinib

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

Efectos de Afatinib sobre sustratos de la gp-P

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

Interacciones con BCRP

Estudios *in vitro* han mostrado que Afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP.

Afatinib puede aumentar la biodisponibilidad de sustratos de la BCRP administrados por vía oral (entre ellos rosuvastatina y sulfasalazina). Efecto de los alimentos sobre Afatinib

La administración simultánea de una comida rica en grasas y Afatinib dio lugar a una disminución significativa de la exposición a Afatinib de un 50% en lo que se refiere a la C_{max} y un 39% en lo que se refiere al AUC_{0-∞}, aproximadamente. Este medicamento se debe administrar sin alimentos (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA**). Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

Embarazo

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

Los estudios en animales con Afatinib no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Los estudios realizados en animales no han mostrado signos de teratogenicidad en las dosis comprendidas hasta e inclusive los niveles de dosis letales para las madres. Sólo se produjeron cambios adversos a niveles de dosis tóxicos. Sin embargo, las exposiciones sistémicas alcanzadas en animales se situaron en un intervalo similar o por debajo de los niveles observados en pacientes (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

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

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que Afatinib se excreta en la leche (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, es probable que Afatinib se excrete en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe aconsejar a las madres la lactancia materna durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

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

Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral de dosis únicas a ratones y ratas puso de manifiesto una toxicidad potencial aguda baja para Afatinib. En estudios a dosis repetidas por vía oral durante un período de hasta 26 semanas en ratas o 52 semanas en cerdos enanos los efectos principales se identificaron en la piel (cambios dermaticos, atrofia epitelial y foliulitis en ratas), el tracto gastrointestinal (diarrea, erosiones en el estómago, atrofia epitelial en ratas y cerdos enanos) y los riñones (necrosis papilar en ratas).

Según los hallazgos, estos cambios se produjeron a niveles de exposición bajos, en el intervalo normal o por encima de los niveles clínicamente relevantes. Además, en ambas especies se observó una atrofia epitelial en diversos órganos mediada por efectos farmacodinámicos.

Toxicidad para la reproducción

Como consecuencia de su mecanismo de acción, todos los medicamentos dirigidos al EGFR, entre ellos Afatinib, pueden causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embrionfetal realizados con Afatinib no mostraron efectos teratogénos. La exposición sistémica total (AUC) respectiva fue ligeramente superior (2,2 veces en las ratas) o inferior (0,3 veces en los conejos) comparado con los niveles en pacientes. Afatinib radiomarcado administrado por vía oral a ratas el día 11 del período de lactancia pasó a la leche materna.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas machos y hembras con administración del medicamento hasta la dosis máxima tolerada no mostró un impacto significativo en la fertilidad. La exposición sistémica total (AUC_{0-∞}) en ratas machos y hembras se situó en el intervalo normal o por debajo de la observada en pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente). Un estudio realizado en ratas hasta las dosis máximas toleradas no puso de manifiesto un impacto significativo en el desarrollo prenatal y postnatal. La exposición sistémica total (AUC_{0-∞}) máxima en ratas hembras fue inferior a la observada en pacientes (0,23 veces).

Fototoxicidad

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

Carcinogenicidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los tipos de reacciones adversas (RAMs) fueron generalmente asociados al modo de acción de inhibición del EGFR de Afatinib. El resumen de todas las RAMs se muestra en la **Tabla 8**. Las RAMs más frecuentes fueron diarrea y acontecimientos adversos relacionados con la piel (ver **ADVERTENCIAS**) así como estomatitis y paroniquia (ver también **Tablas 9, 10 y 11**). En general, la reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**) condujo a una frecuencia más baja de reacciones adversas frecuentes.

En pacientes tratados con una dosis diaria de 40 mg de Afatinib se disminuyó la dosis debido a RAMs en el 57% de los pacientes en el Estudio 1 y en el 25% de los pacientes en el Estudio 5. La suspensión del tratamiento debido a RAMs como diarrea y erupción/acné afectó al 1,3% y 0% de los pacientes en el Estudio 1 y al 3,8% y 2,0% en el Estudio 5, respectivamente.

Las reacciones adversas parecidas a la EPI se notificaron en el 0,7% de los pacientes tratados con Afatinib. Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, incluidos casos raros sugestivos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, aunque en estos casos había también otras posibles etiologías (ver **ADVERTENCIAS**).

Tabla de reacciones adversas

La **Tabla 8** resume las frecuencias de RAMs procedentes de todos los estudios de CPCNP y de la experiencia poscomercialización en los que se administraron dosis diarias de 40 mg o 50 mg de Afatinib en monoterapia. Se utilizan los términos siguientes para clasificar las RAMs por su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

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

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

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

³Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁴Incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acniforme

⁵Incluye prurito, prurito generalizado

⁶Incluye piel seca, piel agrietada

⁷Basado en la experiencia poscomercialización

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las RAMs muy frecuentes en pacientes tratados con Afatinib con una incidencia mínima del 10% en los pacientes del Estudio 1 y Estudio 4 se resumen en las **Tablas 9 y 10** según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC).

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

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

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

³Incluye un grupo de