

AFATIXANE

Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

AFATIXANE 20 mg Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Afatinib (como dimaleato) 20 mg; estearato de magnesio 3,6 mg; celulosa microcristalina 18,48 mg, lactosa monohidrato 121,865 mg; crospovidona XI 3,6 mg; dióxido de silicio coloidal 0,9 mg; opadry 5 mg.

AFATIXANE 30 mg Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Afatinib (como dimaleato) 30 mg; estearato de magnesio 5,4 mg; celulosa microcristalina 27,72 mg, lactosa monohidrato 183,798 mg; crospovidona XI 5,4 mg; dióxido de silicio coloidal 1,35 mg; opadry 6,755 mg; laca índigo carmín 0,245 mg.

AFATIXANE 40 mg Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Afatinib (como dimaleato) 40 mg; estearato de magnesio 7,2 mg; celulosa microcristalina 36,96 mg, lactosa monohidrato 246,73 mg; crospovidona XI 7,2 mg; dióxido de silicio coloidal 1,8 mg; opadry 8,888 mg; laca índigo carmín 0.112 mg.

AFATIXANE 50 mg Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Afatinib (como dimaleato) 50 mg; estearato de magnesio 9 mg; celulosa microcristalina 46,2 mg, lactosa monohidrato 304,9125 mg; crospovidona XI 9,0 mg dióxido de silicio coloidal 2,25 mg; opadry 11 mg; laca índigo carmín 0,35 mg

NO UTILIZAR SI LA LAMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTA INTACTA
--

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico inhibidores de la proteína cinasa. Código ATC L01EB03

INDICACIONES

AFATIXANE en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos naïve (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR; pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino.

ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

En modelos preclínicos de enfermedad con desregulación de las vías del ErbB, afatinib como agente único bloquea de manera eficaz las vías de señalización del receptor ErbB lo que inhibe el crecimiento tumoral e induce la regresión del tumor. Los tumores de CPNM con mutaciones comunes activadoras del EGFR (Del 19, L858R) y varias mutaciones menos comunes del EGFR en el exón 18 (G719X) y en el exón 21(L861Q) son especialmente sensibles al tratamiento con afatinib en escenarios preclínicos y clínicos. Se ha observado actividad limitada preclínica y/o clínica en tumores de CPNM con mutaciones de inserción en el exón20. La adquisición de una mutación T790M secundaria es el principal mecanismo de resistencia adquirida a afatinib y la dosis génica del alelo que contiene la mutación T790M se correlaciona con el grado de resistencia in vitro. La mutación T790M se encuentra de forma aproximada en el 50 % de los tumores de los pacientes tras la progresión de la enfermedad con afatinib, para los que los TKI del EGFR dirigidos a la mutación T790M se pueden considerar como una opción de línea de tratamiento posterior. Desde la preclínica, se han sugerido otros posibles mecanismos de resistencia a afatinib y, desde la clínica, se ha observado la amplificación del gen MET.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En ensayos analizados se observó después de la administración oral de AFATINIB el Cmax de afatinib de 2 a 5 horas después de la administración, aproximadamente. Los valores de Cmax y AUC0-aumentaron algo más que proporcionalmente en el intervalo de dosis entre 20 mg y 50 mg de AFATINIB. La exposición sistémica a afatinib disminuye un 50% (Cmax) y un 39% (AUC0-∞) cuando se administra con una comida rica en grasas comparado con la administración en ayunas. Según datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos en estudios clínicos de diversos tipos de tumores, el AUCT, disminuyó un promedio de un 26% cuando se ingirieron alimentos en las 3 horas anteriores y en la hora siguiente a la toma de AFATINIB. Por lo tanto, no se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar AFATINIB (ver Posología e Interacciones con otros medicamentos).

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Menos del 5 % de una dosis única de afatinib se excreta a través de los riñones.

De acuerdo con ensayos poblacionales en diferentes tipos de tumor, se concluye que no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FGe 60-89 ml/min/1,73m²), moderada (FGe 30-59 ml/min/1,73m²) o grave (FGe 15-29 ml/min/1,73m²). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia grave deben ser controlados. AFATINIB no se ha estudiado en pacientes con una FGe < 15 ml/min/1,73m² o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática: Afatinib se elimina principalmente por vía biliar y fecal. De acuerdo con datos farmacocinéticos poblacionales de estudios clínicos en diversos tipos de tumores aparentemente no es necesario ajustar la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de afatinib en sujetos con insuficiencia hepática grave (grado C de Child Pugh).

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales: Según análisis farmacocinético poblacionales realizados en pacientes con cáncer tratados con AFATINIB en monoterapia, no se consideró necesario ajustar la dosis inicial para:

Edad: No se observó un impacto significativo de la edad en la farmacocinética de afatinib.

Peso corporal: La exposición plasmática ($AUC_{T,ss}$) disminuye con el aumento del peso corporal.

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

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

Insuficiencia renal: La exposición a afatinib aumentó moderadamente con valores decrecientes de aclaramiento de la creatinina (CrCL, calculado según la fórmula de Cockcroft Gault) **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con una insuficiencia hepática leve y moderada, diagnosticada mediante pruebas de función hepática anormales, no se relacionaron con cambios significativos en la exposición a afatinib. Se dispone de pocos

datos en relación con la insuficiencia hepática moderada y grave.

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

Información adicional sobre las interacciones con otros medicamentos

Interacciones con sistemas de transporte por captación: Los datos in vitro obtenidos indicaron una escasa probabilidad de interacciones de afatinib con otros medicamentos debido a la inhibición de los transportadores OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 y OCT3.

Interacciones con las enzimas del citocromo P450 (CYP): En humanos se halló que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas juegan un papel insignificante en el metabolismo de afatinib. Aproximadamente el 2 % de la dosis de afatinib fue metabolizada por la FMO3 y la N-desmetilación dependiente de CYP3A4 fue demasiado baja como para ser detectada a nivel cuantitativo. Afatinib no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del CYP. Por lo tanto, es improbable que este medicamento interactúe con otros medicamentos que modulan o se metabolizan por las enzimas del CYP.

Efecto de la inhibición de la UDPglucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) sobre afatinib:

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento con AFATINIB debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el empleo de terapias antineoplásicas. Antes de iniciar el tratamiento con AFATINIB se debe establecer el estado de mutación del EGFR (ver Advertencias y Precauciones).

Posología: La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. Este medicamento se debe tomar sin alimentos. No se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar este medicamento (ver Posología). Se continuará el tratamiento con AFATINIB hasta que la enfermedad progrese o hasta que el paciente ya no lo tolere más (ver Tabla 7 debajo).

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

Ajuste de la dosis por reacciones adversas: Las reacciones adversas sintomáticas (p. ej. diarrea grave/persistente o reacciones adversas cutáneas) se pueden controlar de forma satisfactoria con la interrupción del tratamiento y la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento con AFATINIB tal como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Información de ajuste de dosis por reacciones adversas

Reacciones adversas CTCAE ^a	Dosis recomendada
Grado 1 o grado 2	Sin interrupción ^b
Grados 2 (prolongado ^c o intolerable) o grado ≥3	Interrupción hasta alcanzar el grado 0/1 ^b

a Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI

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

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

Se debe considerar una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) si un paciente desarrolla síntomas respiratorios agudos o presenta síntomas respiratorios que empeoran, en cuyo caso se debe interrumpir el tratamiento hasta evaluar la situación. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá el tratamiento con AFATINIB y se iniciará un tratamiento adecuado según sea necesario (ver Advertencias y Precauciones).

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

Uso de inhibidores de la glicoproteína P (gpP): En caso de ser necesario tomar inhibidores de la gpP, éstos se administrarán utilizando dosis fraccionadas, esto es, dejando la máxima separación de tiempo entre la dosis del inhibidor de la gpP y la dosis de AFATINIB. Esto quiere decir dejando un espacio de 6 horas (para inhibidores de la gpP administrados dos veces al día) o de 12 horas (para inhibidores de la gpP administrados una vez al día) respecto a la toma de AFATINIB (ver Interacciones con otros medicamentos).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición a afatinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver las Propiedades Farmacocinéticas). 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 AFATINIB en caso de que no se tolere. No se recomienda el tratamiento con AFATINIB 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 las Propiedades Farmacocinéticas). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes (ver Advertencias y Precauciones).

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a AFATINIB o a alguno de los excipientes, incluidos en la composición del preparado o a cualquier otro inhibidor de la ECA (IECA).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Diarrea: Se han notificado casos de diarrea, 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 de grado 3 se produjo sobre todo durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Es importante tomar medidas terapéuticas proactivas contra la diarrea tan pronto como se presenten los primeros síntomas, incluyendo una hidratación adecuada combinada con fármacos antidiarreicos, en especial durante las primeras 6 semanas del tratamiento. Se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej. loperamida) y aumentar de forma progresiva su dosis hasta la dosis máxima aprobada recomendada si es necesario. Los medicamentos antidiarreicos deben ser fácilmente accesibles para los pacientes para iniciar el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea y mantenerlo hasta el cese de la diarrea durante 12 horas. Es posible que los pacientes con diarrea grave tengan que interrumpir y disminuir la dosis o suspender el tratamiento con AFATINIB (ver Posología y Forma de administración). Los pacientes que presenten deshidratación pueden necesitar una 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 acneiforme 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) de 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 Forma 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 Propiedades farmacocinéticas). Esto puede resultar en un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas, en particular diarrea, erupción/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI): Se han notificado casos de EPI o reacciones adversas parecidas a la EPI (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome del distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluidos fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con AFATINIB para el CPNM. Se notificaron reacciones adversas parecidas a la EPI en un 0,7% de los pacientes tratados con AFATINIB entre todos los ensayos 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 estos síntomas. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá de forma definitiva el tratamiento con AFATINIB y se iniciará un tratamiento adecuado según sea necesario (ver Posología).

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

pruebas hepáticas anómalas a nivel basal (ver Advertencias y Precauciones). Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento en pacientes que muestran un empeoramiento de la función hepática (ver Posología). Se suspenderá de forma definitiva el tratamiento en pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave durante el tratamiento con AFATINIB.

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 Advertencias y Precauciones).

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 en pacientes con antecedentes de cardiopatía significativa. En pacientes con factores de riesgo cardíacos y pacientes con enfermedades que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización 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, se debe considerar una monitorización cardíaca que incluya la evaluación de la FEVI. En pacientes con una fracción de eyección inferior al límite considerado normal para la institución, se debe solicitar una consulta a cardiología y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento. Interacciones con la glicoproteína P (gpP): El tratamiento concomitante con inductores potentes de la gpP puede disminuir la exposición a afatinib (ver Interacciones con otros medicamentos).

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Embarazo: Desde un punto de vista mecanicista, todos los medicamentos dirigidos al EGFR pueden provocar daños en el feto. Los estudios en animales con afatinib no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. 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. 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 se quedase 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. Por lo tanto, es probable que afatinib se excrete en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad: No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en humanos con afatinib. Los datos toxicológicos preclínicos disponibles 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La disminución de la presión arterial puede afectar la capacidad del paciente para concentrarse y para reaccionar y, por lo tanto, influir sobre la conducción de vehículos y manejo de máquinas. Ello puede ocurrir especialmente al inicio del tratamiento y con la ingesta de alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

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) lo que puede afectar la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

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 y Precauciones) así como estomatitis y paroniquia (ver también la Tabla 9, 10 y 11). En general, la reducción de la dosis (Ver Posología) condujo a una frecuencia más baja de reacciones adversas frecuentes.

Se han notificado (en pacientes tratados con dosis diaria de 40 mg) alteraciones cutáneas ampollas, vesiculares y exfoliativas, incluidos casos raros sugestivos de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, aunque en estos casos hubieron potenciales alternativas etiológicas (ver Advertencias y Precauciones).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 resume las frecuencias de RAMs procedentes de todos los estudios de CPNM y de la experiencia poscomercialización en los que se administraron dosis diarias de 40 mg o 50 mg de AFATINIB en monoterapia. Se utilizan los términos siguientes para clasificar las RAMs por su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

Grupo sistémico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Paroniquia ¹	Cistitis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación Hipocaliemia		
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Ojo seco	Queratitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ² Náuseas Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis Perforación gastrointestinal	
Trastornos hepato biliares		Alanina aminotransferas a elevada Aspartato aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ³ Dermatitis acneiforme ⁴ Prurito ⁵ Piel seca ⁶	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Trastornos de las uñas ⁸		Síndrome de Stevens Johnson ⁷ Necrólisis epidérmica tóxica ⁷

Grupo sistémico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal/fallo renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia		
Exploraciones complementarias		Peso disminuido		

1 incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal. 2 incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa. 3 incluye un grupo de términos preferentes para erupción. 4 incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acneiforme. 5 incluye prurito, prurito generalizado. 6 incluye piel seca, piel agrietada. 7 basado en la experiencia poscomercialización. 8 incluye trastorno de las uñas, onicólisis, toxicidad ungueal, onicoclasia, uña encarnada, depresiones ungueales, onicomadesis, cambio de color de las uñas, distrofia de las uñas, crestas en las uñas y onicogriposis

Alteraciones en las pruebas de función hepática: Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (entre ellas ALT y AST elevadas) en pacientes tratados con 40 mg de AFATINIB. En la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y no llevaron a la suspensión del tratamiento.

Frecuentes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos seca irritativa. Ésta suele empeorar por la noche cuando el paciente está en decúbito y ocurre más frecuentemente en mujeres y en no fumadores.

Poco frecuentes

Trastornos gastrointestinales: Náusea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, prurito, urticaria, edema angioneurótico. El edema angioneurótico de lengua, garganta o laringe puede evolucionar a una situación de riesgo vital y requiere medidas de urgencia. También puede aparecer edema angioneurótico de intensidad leve, por ejemplo, de afectación maleolar. Trastornos oculares: Conjuntivitis. Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos: Cefalea, alteraciones del equilibrio, debilidad, aturdimiento, mareo, reducción de la velocidad de reacción. Trastornos cardíacos y vasculares: Taquicardia. Trastornos hepatobiliares: Hepatitis hepatocelular o colestática. Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal. Deterioro de la función renal que puede evolucionar hasta insuficiencia renal aguda. Pruebas complementarias: Incremento de la bilirrubina sérica y/o enzimas hepáticas, aumento de la creatinina y de la urea y el potasio séricos (más probable cuando se administran diuréticos).

Raras

Trastornos gastrointestinales: Cambios en los sabores, sequedad de boca, vómitos, estreñimiento, diarrea, glositis, reacciones inflamatorias de la boca y del sistema gastrointestinal, dolor abdominal, indigestión. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Enrojecimiento, edema periférico. Trastornos del oído y del laberinto: Tinnitus, alteración de la audición. Trastornos cardíacos y vasculares: Palpitaciones, cambios en la regulación ortostática, angina pectoris, arritmias, síncope, hipotensión. Trastornos hepatobiliares: Se ha observado incremento de enzimas pancreáticas que pueden conducir a una pancreatitis, daño hepático, y casos aislados de insuficiencia hepática. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Bronquitis, broncoespasmo, disnea, congestión nasal, rinitis, sinusitis. Trastornos musculoesqueléticos, de los tejidos conectivos y óseos: Calambres musculares. Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico: Temblor, depresión, nerviosismo, ansiedad, cansancio, alteraciones del sueño, confusión, mareo, neurastenia. Trastornos oculares: alteraciones visuales. Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: impotencia eréctil transitoria, reducción de la libido. Trastornos generales y en el lugar de administración: Pérdida de apetito, alteraciones del gusto y del olfato (por ej. sabor metálico), pérdida parcial o total del gusto, sudoración, aumento y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos. Pruebas complementarias: Incremento del potasio sérico.

Se han observado casos aislados de las siguientes: Hipotensión grave, isquemia miocárdica o isquemia cerebral, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular transitorio, ictus, empeoramiento de la perfusión por estenosis, aparición o empeoramiento del fenómeno de Raynaud o parestesias. Descenso del sodio sérico que puede provocar el deterioro de una proteinuria pre-existente (aunque los inhibidores de ECA generalmente reducen la proteinuria) o incremento de la diuresis (en conexión con una mejora del funcionamiento cardíaco).

Fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, aumento de los títulos de anticuerpos antinucleares, eosinofilia, reacciones de la piel, fotosensibilidad y otras respuestas dermatológicas con varios grados de gravedad. Se han comunicado algunos casos de reacciones de la piel maculopapular, pénfigo, exacerbación de la psoriasis y reacciones tipo psoriático, exantema penfigoide o liquenoide, enantema, eritema multiforme. Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alopecia y onicolisis. Se han observado casos aislados de pancreatitis o daño hepático (incluyendo insuficiencia hepática aguda).

Valores de laboratorio: reducción de moderada a grave del número de hematíes y de la hemoglobina, del número de plaquetas y de leucocitos (registrándose incluso neutropenia). En casos aislados se han producido anemia hemolítica, agranulocitosis, pancitopenia o depresión de la médula ósea.

Estos cambios en la fórmula sanguínea se presentan con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o con enfermedades vasculares del colágeno (por ej. lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otros medicamentos que pueden afectar al cuadro hemático (Ver Advertencias).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Puede contactarse al mail de Farmacovigilancia fvg@eczane.com.ar o al tel:

(011) 31874801. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación www.anmat.gob.ar/snfvg.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas La dosis más alta de afatinib estudiada en un número reducido de pacientes en estudios clínicos de fase I fue de 160 mg una vez al día durante 3 días y de 100 mg una vez al día durante 2 semanas. Las reacciones adversas observadas con estas dosis fueron principalmente acontecimientos cutáneos (erupción/acné) y gastrointestinales (en especial diarrea). La sobredosis en 2 adolescentes sanos que ingirieron 360 mg de afatinib cada uno (en el marco de la ingesta de diversos medicamentos) se asoció a acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, astenia, mareo, cefalea, dolor abdominal y aumento de los niveles de amilasa ($< 1,5$ veces el LSN). Los dos sujetos se recuperaron de estos acontecimientos adversos. **Tratamiento** No se dispone de un antídoto específico para tratar la sobredosis de este medicamento. En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender la administración de AFATIXANE e iniciar un tratamiento de soporte. Cuando esté indicado, se puede eliminar el afatinib no absorbido con la inducción del vómito o con un lavado gástrico.

PRESENTACIONES

Envases de 14 o 28 comprimidos recubiertos

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
- CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.
- CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:59.505

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263-9727

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA .

Última revisión: Diciembre 2025.