



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-57143974-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-57143974-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FANITRIX / AFATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AFATINIB 20 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 29,26 mg) – 30 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 44,34 mg) – 40 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 59,12 mg) – 50 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 73,89 mg); aprobado por Certificado N° 59.058.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FANITRIX / AFATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AFATINIB 20 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 29,26 mg) – 30 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 44,34 mg) – 40 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 59,12 mg) – 50 mg (Como AFATINIB DIMALEATO 73,89 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-66898271-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-66898344-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.058 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-57143974-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.25 16:56:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 16:56:46 -03:00

FANITRIX®
AFATINIB 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de **FANITRIX®** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es **FANITRIX® y para qué se utiliza?**

FANITRIX® contiene el principio activo Afatinib. Funciona bloqueando la actividad de un grupo de proteínas llamada familia ErbB (incluyendo el EGFR [Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 y ErbB4). Estas proteínas intervienen en el crecimiento y la propagación de las células malignas, y pueden verse afectadas por alteraciones (mutaciones) en los genes que las producen. Al bloquear la actividad de estas proteínas, este medicamento puede inhibir el crecimiento y la propagación de estas células. Es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con un tipo específico de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón a células no pequeñas):

- Que se caracteriza por una alteración (mutación) en el gen para el EGFR. Le pueden recetar **FANITRIX®** como primer tratamiento o si la quimioterapia previa ha sido insuficiente.
- Cáncer de pulmón de tipo escamoso si el tratamiento previo con quimioterapia ha sido insuficiente.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **FANITRIX®?**

No tome **FANITRIX®**

- Si es alérgico a Afatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la **sección 7**)

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar o durante el tratamiento con **FANITRIX®**:

- ✓ Si es usted mujer, pesa menos de 50 Kg o tiene problemas renales. Si alguno de estos criterios le aplica, su médico puede realizarle un seguimiento más estrecho ya que los efectos adversos pueden ser más intensos.
- ✓ Si tiene antecedentes de inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial).
- ✓ Si tiene problemas hepáticos. Puede que su médico le realice análisis de sangre para evaluar el funcionamiento del hígado. El tratamiento con este medicamento no está recomendado si tiene una enfermedad hepática grave.
- ✓ Si tiene antecedentes de alteraciones oculares como ojos secos, inflamación de la capa transparente del área anterior del ojo (córnea) o úlceras en la zona exterior del ojo, o si utiliza lentes de contacto.
- ✓ Si tiene antecedentes de problemas cardíacos. Su médico puede realizarle a un seguimiento más estrecho.

Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento:

- ✓ Si tiene diarrea. Es importante iniciar el tratamiento a los primeros síntomas de diarrea.
- ✓ Si le aparece una erupción en la piel. Es importante iniciar lo antes posible el tratamiento de la misma.
- ✓ Si nota la aparición o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar acompañado o no de tos o fiebre. Se podría tratar de síntomas de una inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) que puede poner en peligro su vida.
- ✓ Si padece dolor intenso en el estómago o los intestinos, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, ya que podrían ser síntomas de un desgarro en la pared del estómago o los intestinos ("perforación gastrointestinal"). Además, informe a su médico si ha padecido úlceras gastrointestinales o enfermedad diverticular en el pasado, o si está recibiendo un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios (AINEs) (empleados para tratar el alivio del dolor y la hinchazón) o esteroides (empleados para la inflamación y las alergias), ya que esto puede aumentar el riesgo.
- ✓ Si presenta enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, aumento del lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz. Puede necesitar tratamiento urgente.

Ver también sección 4: **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FANITRIX®?**

Niños y adolescentes

FANITRIX® no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. No administrar este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y FANITRIX®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos hierbas medicinales y medicamentos adquiridos sin receta.

En particular, los siguientes medicamentos, si se toman antes de **FANITRIX®**, pueden aumentar los niveles de **FANITRIX®** en sangre y por lo tanto el riesgo de efectos adversos. Por lo tanto, estos medicamentos se deben tomar dejando el máximo de tiempo posible respecto a la toma de **FANITRIX®**. Esto quiere decir dejar preferentemente un espacio de 6 horas (para medicamentos que se toman dos veces al día) o de 12 horas (para medicamentos que se toman una vez al día) respecto a la toma de **FANITRIX®**:

- ✓ Ritonavir, ketoconazol (excepto en champú), itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir (utilizados para tratar diferentes tipos de infecciones).
- ✓ Verapamilo, quinidina, amiodarona (utilizados para tratar enfermedades cardíacas).
- ✓ Ciclosporina A, tacrolimus (medicamentos que afectan al sistema inmunitario).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de **FANITRIX®**:

- ✓ Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (utilizados para tratar las convulsiones).
- ✓ Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas para tratar la depresión).
- ✓ Rifampicina (antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis).

Pregunte a su médico si no está seguro de cuándo tomar estos medicamentos.

FANITRIX® puede aumentar los niveles en sangre de otros medicamentos incluyendo los siguientes:

- ✓ Sulfasalazina (utilizada para tratar inflamación/infección).
- ✓ Rosuvastatina (utilizada para disminuir el colesterol).

Informe a su médico antes de tomar estos medicamentos junto con **FANITRIX®**.

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe evitar quedar embarazada mientras toma este medicamento. Usted debe emplear métodos anticonceptivos eficaces mientras toma este medicamento y durante un mes después de recibir la última dosis de **FANITRIX®**. Esto se debe a que puede existir un riesgo de daño al feto.

Si queda embarazada mientras toma este medicamento, debe informar inmediatamente a su médico. Su médico decidirá con usted si debe continuar el tratamiento o no.

Debe pedir consejo a su médico si planea quedar embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento, ya que puede que su organismo no lo haya eliminado completamente.

Lactancia

No debe amamantar a su bebé mientras toma este medicamento, ya que no puede descartarse un riesgo para el lactante.

Conducción y uso de máquinas

Si nota síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a la vista (por ejemplo, enrojecimiento y/o irritación del ojo, ojo seco, ojos llorosos, sensibilidad a la luz) o a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzca ni utilice máquinas hasta la desaparición de los efectos adversos (ver sección 4: *¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FANITRIX®?*).

FANITRIX® contiene lactosa

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar FANITRIX®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Posología

La dosis recomendada es 40 mg por día.

Su médico puede ajustar (aumentar o disminuir) la dosis en función de lo bien que tolere este medicamento

¿Cómo debo tomar FANITRIX®?

- Es importante que tome **FANITRIX®** sin alimentos.
- Tome **FANITRIX®** al menos 1 hora antes de comer o, si ya ha comido, debe esperar un mínimo de 3 horas antes de tomarlo.
- Tome **FANITRIX®** una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día. Esto hace que sea más fácil recordar la toma del medicamento.
- No rompa, mastique, ni triture el comprimido.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua sin gas.

FANITRIX® se toma por vía oral. Si tiene problemas para tragar el comprimido, disuélvalo en un vaso de agua sin gas. No deben utilizarse otros líquidos. Coloque el comprimido en el agua sin tritularlo y mueva el vaso de vez en cuando durante unos 15 minutos hasta que el comprimido se haya disuelto en partículas muy pequeñas. Beba el líquido inmediatamente. Para asegurar que ha tomado la dosis completa, llene el vaso nuevamente con agua y bébala.

Si no es capaz de tragar y tiene una sonda gástrica, su médico le puede sugerir la administración del medicamento a través de la sonda.

Si toma más FANITRIX® del que debe

Si toma más **FANITRIX®** de su dosis habitual, consulte con su médico o concurra a un hospital inmediatamente. Si experimenta efectos adversos más intensos su médico puede interrumpir la terapia con Afatinib y administrarle un tratamiento de soporte.

Si olvidó tomar FANITRIX®

- Si su próxima toma es dentro de más de 8 horas, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si su próxima toma es dentro de las siguientes 8 horas, salte la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe tomando sus comprimidos como siempre.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con FANITRIX®

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo con su médico. Es importante que tome este medicamento cada día, mientras su médico se lo recete. Si no toma este medicamento como le ha recetado su médico, su cáncer puede volver a avanzar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FANITRIX®?

Igual que todos los medicamentos, **FANITRIX®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos. En algunos casos el médico tendrá que disminuir la dosis, interrumpir o suspender el tratamiento.

- **Diarrea** (muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).
La diarrea que dura más de 2 días o una diarrea grave puede dar lugar a pérdida de líquidos (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), niveles bajos de potasio en sangre (frecuente) y un empeoramiento de la función renal (frecuente). La diarrea se puede tratar. En cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea beba mucho líquido, inicie lo antes posible el tratamiento antidiarreico que su médico le haya indicado y comuníquese inmediatamente con él.
- **Erupción en la piel** (muy frecuente).
Es importante iniciar cuanto antes el tratamiento de la erupción. Informe a su médico en cuanto aparezca una erupción. Si el tratamiento no funciona y la erupción empeora (por ejemplo, si su piel se descama o aparecen ampollas) debe informar inmediatamente a su médico, ya que él puede decidir interrumpir su tratamiento con **FANITRIX®**. La erupción puede aparecer o empeorar en zonas del cuerpo expuestas al sol. Se recomienda utilizar ropa adecuada y un protector solar como medidas de protección frente al sol.
- **Inflamación de los pulmones** (poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
Denominada enfermedad pulmonar intersticial. Informe inmediatamente a su médico si nota aparición o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar asociada o no a tos o fiebre.
- **Irritación o inflamación de los ojos**
La irritación o inflamación de los ojos puede ocurrir (la conjuntivitis/queratoconjuntivitis ocurre de manera frecuente y la queratitis de forma poco frecuente). Informe a su médico si experimenta aparición repentina o empeoramiento de síntomas en los ojos como dolor o enrojecimiento u ojos secos.

Si experimenta alguno de estos síntomas informe a su médico lo antes posible.

También se han notificado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Inflamación y llagas en la boca

- Infección de las uñas
- Pérdida del apetito
- Sangrado nasal
- Náuseas
- Vómitos
- Picazón
- Piel seca

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o descamación de la piel de sus manos y pies
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa en análisis de sangre
- Inflamación de la vejiga con sensación de ardor al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente (cistitis)
- Alteración del gusto (disgeusia)
- Dolor de estómago, indigestión, ardor de estómago
- Inflamación de los labios
- Pérdida de peso
- Mucosidad nasal
- Espasmos musculares
- Fiebre
- Problemas en las uñas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Aparición de un desgarramiento en la pared de su estómago o sus intestinos (perforación gastrointestinal)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Formación de ampollas o descamación de la piel graves (indicativos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)

5. Sobredosificación de **FANITRIX®**

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **FANITRIX®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de **FANITRIX®**

Composición de **FANITRIX®**

El principio activo es Afatinib. Cada comprimido contiene 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg de Afatinib.
Los excipientes de **FANITRIX®** 20 mg son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.
Los excipientes de **FANITRIX®** 30 mg son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.
Los excipientes de **FANITRIX®** 40 mg son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, colorante azul brillante laca aluminica, indico carmín laca aluminica.
Los excipientes de **FANITRIX®** 50 mg son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Presentación de FANITRIX®

FANITRIX®/Afatinib 20 mg: Envases conteniendo 7, 14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 30 mg: Envases conteniendo 7, 14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 40 mg: Envases conteniendo 7, 14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 50 mg: Envases conteniendo 7, 14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.058

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-57143974- TUTEUR - inf pacientes - Certificado N59.058

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.01 20:30:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.01 20:30:12 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FANITRIX®
Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FANITRIX®** 20 mg contiene: Afatinib 20 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **FANITRIX®** 30 mg contiene: Afatinib 30 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **FANITRIX®** 40 mg contiene: Afatinib 40 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, colorante azul brillante laca aluminica, indico carmín laca aluminica.

Cada comprimido recubierto de **FANITRIX®** 50 mg contiene: Afatinib 50 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE13

INDICACIONES

FANITRIX® en monoterapia está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR sin tratamiento previo (naive) con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)
- Pacientes adultos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progresa durante o tras quimioterapia basada en platino (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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. El CPCNP 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) es especialmente sensible al tratamiento con Afatinib en escenarios preclínicos y clínicos. Se ha observado actividad limitada preclínica y/o clínica en CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20.

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

Eficacia clínica y seguridad

Afatinib en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones del EGFR

Estudio 1

En el contexto de tratamiento de primera línea, se evaluó la eficacia y la seguridad de Afatinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en un estudio global, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Se seleccionó a los pacientes en función de la presencia de 29 mutaciones diferentes del EGFR con un método basado en reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Se aleatorizó a los pacientes (2:1) para recibir Afatinib 40 mg una vez al día o hasta 6 ciclos de pemetrexed/cisplatino.

De los pacientes aleatorizados, el 65 % fueron mujeres con una edad promedio de 61 años, el estado funcional ECOG basal fue 0 (39%) o 1 (61%), el 26% eran caucásicos y el 72% eran asiáticos. El 89% de los pacientes presentó mutaciones comunes del EGFR (Del 19 o L858R).

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según una revisión independiente, los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). En el momento del análisis, realizado el 14 de noviembre de 2013, 176 pacientes (76,5%) del grupo tratado con Afatinib y 70 (60,9%) del grupo tratado con quimioterapia presentaron un evento, es decir, progresión de la enfermedad determinada por una revisión central independiente o muerte, que contribuyó al análisis de la SLP. Los resultados de eficacia se incluyen en la **Figura 1** y en las **Tablas 1 y 2**.

Estudio 2

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Afatinib en pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico en estadio IIIB/IV y con mutaciones del EGFR en un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto. De manera similar a lo que ocurrió en el Estudio 1, se seleccionó a pacientes con CPCNP no tratados con anterioridad en función de la presencia de mutaciones del EGFR utilizando TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd). Entre los pacientes aleatorizados, el 65% eran mujeres, la edad promedio era 58 años y todos eran de raza asiática. Los pacientes con mutaciones comunes del EGFR representaron el 89% de la población de estudio.

La variable principal fue la SLP evaluada por una revisión central independiente; las variables secundarias incluyeron la SG y la TRO.

Los dos estudios demostraron una mejoría significativa en la SLP de los pacientes con mutación del EGFR tratados con Afatinib, en comparación con los tratados con quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la **Figura 1** (Estudio 1) y en las tablas **1 y 2** (Estudio 1 y 2). La **Tabla 2** muestra los resultados de los subgrupos de pacientes con dos mutaciones comunes del EGFR: Del 19 y L858R.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP según una revisión independiente por grupo de tratamiento en el Estudio 1 (población total)

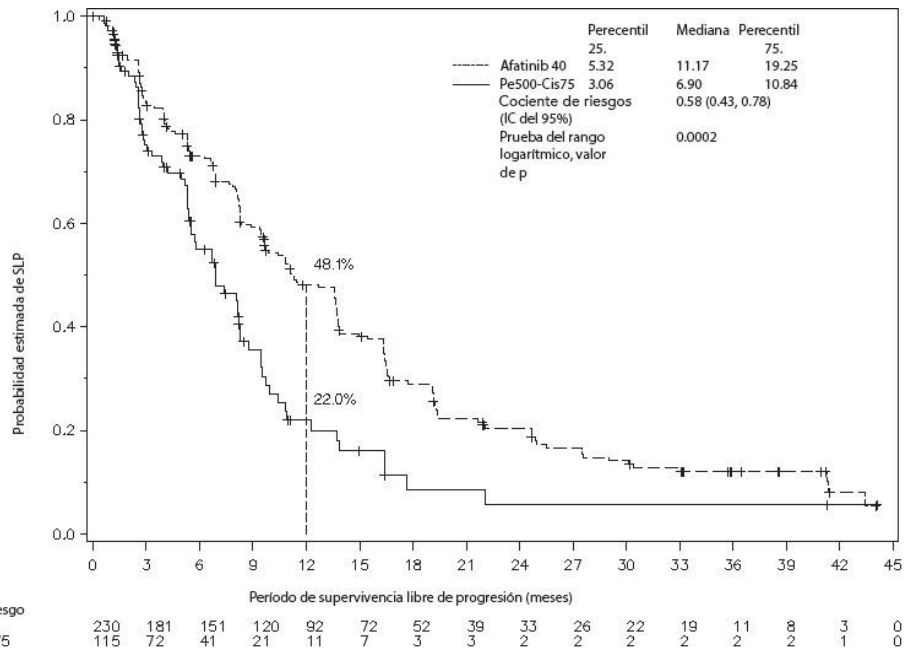


Tabla 1: Resultados de eficacia de Afatinib frente a pemetrexed/cisplatino (Estudio 1) y gemcitabina/cisplatino (Estudio 2) (revisión independiente)

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

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

² RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial

Tabla 2: Resultados de eficacia para SLP y SG de Afatinib frente a pemetrexed/cisplatino (Estudio 1) y gemcitabina/cisplatino (Estudio 2) en los subgrupos de mutación del EGFR predefinidos Del 19 y L858R (revisión independiente)

Del 19	Estudio 1		Estudio 2	
	Afatinib (N= 112)	Pemetrexed/ Cisplatino (N=57)	Afatinib (N=124)	Gemcitabina/ Cisplatino (N=62)
Sobrevida libre de progresión Meses (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Cociente de riesgos (HR) (IC 95%)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	

Valor de p ¹	<0,0001		<0,0001	
Sobrevida Global (SG) Meses (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Cociente de riesgos (HR) (IC 95%)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Valor de p ¹	0,0015		0,0229	
L858R	Afatinib (N=91)	Pemetrexed/ Cisplatino (N=47)	Afatinib (N=92)	Gemcitabina/ Cisplatino (N=46)
Sobrevida libre de progresión Meses (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Cociente de riesgos (HR) (IC 95%)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Valor de p ¹	0,2191		<0,0001	
Sobrevida Global (SG) Meses (mediana)	27,6	40,3	19,6	24,3
Cociente de riesgos (HR) (IC 95%)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Valor de p ¹	0,2919		0,3432	

¹ Valor de p para la SLP/SG basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada

En el subgrupo predefinido de mutaciones comunes (Del 19 y L858R combinados) para Afatinib y quimioterapia, la mediana de SLP fue 13,6 meses frente a 6,9 meses (HR 0,48; IC 95%: 0,35–0,66; p< 0,0001; N=307) en el Estudio 1, y 11,0 meses frente a 5,6 meses (HR 0,24; IC 95%: 0,17–0,35; p<0,0001; N=324) en el Estudio 2, respectivamente.

El aumento de la SLP se acompañó de una mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad y se retrasó el tiempo hasta el deterioro (ver **Tabla 3**). Las puntuaciones medias a lo largo del tiempo para la calidad de vida en general, el estado de salud global y las funciones físicas, de rol, cognitivas, sociales y emocionales fueron significativamente mejores para Afatinib.

Tabla 3: Resultados de síntomas para Afatinib frente a quimioterapia en los Estudios 1 y 2 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

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

^a valores presentados para Afatinib vs. quimioterapia, valor de p basado en la regresión logística

^b valor de p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada

Estudio 3

El Estudio 3 fue un estudio Fase II con un único grupo en el que participaron 129 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB o IV con mutaciones del EGFR no tratados previamente con EGFR ITK. Se asignó a los pacientes a un tratamiento de primera línea (N=61) o a un tratamiento de segunda línea (N=68) (es decir, después del fracaso de un tratamiento quimioterápico previo). En los pacientes de tratamiento de primera línea, la TRO confirmada fue del 65,6% y la tasa de control de enfermedad (TCE) fue del 86,9% de acuerdo con la revisión independiente. La SLP mediana fue de 12,0 meses según la revisión

independiente. La eficacia alcanzó niveles similares en el grupo de pacientes sometidos a quimioterapia previa (N=68; TRO 57,4%; SLP mediana de 8 meses según la revisión independiente). La SG mediana actualizada para primera y segunda línea fue 31,7 meses y 23,6 meses, respectivamente.

Estudio 4

El Estudio 4 es un ensayo aleatorizado, global y abierto Fase IIb que investiga la eficacia y la seguridad de Afatinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico (estadío IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en primera línea de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados según la presencia de mutaciones activadoras del EGFR (Del 19 y/o L858R) utilizando el kit TheraScreen® EGFR RGQ PCR (Qiagen Manchester Ltd). Los pacientes (N=319) fueron aleatorizados (1:1) para recibir Afatinib 40 mg por vía oral una vez al día (N=160) o gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día (N=159). La aleatorización se estratificó de acuerdo con el tipo de mutación del EGFR (Del 19; L858R) y la presencia de metástasis cerebrales (si; no).

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

Los objetivos coprimarios incluyen la SLP mediante revisión independiente y la SG. Los objetivos secundarios incluyen la TRO y la TCE. Afatinib mejoró de manera significativa la SLP y la TRO en pacientes con mutación positiva del EGFR en comparación con gefitinib. Los resultados de la eficacia se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Resultados de eficacia de Afatinib comparado con gefitinib (Estudio 4) basándose en el análisis principal a fecha de agosto de 2015.

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

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

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

³RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

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

Análisis de la eficacia de Afatinib en pacientes no tratados previamente con ITK del EGFR que presentan tumores portadores de mutaciones poco frecuentes del EGFR (Estudios 1, 2 y 3)

En tres estudios clínicos de Afatinib con genotipado tumoral prospectivo (estudios 1 y 2 Fase III, y estudio 3 Fase II con un único grupo), se realizó un análisis de los datos de un total de 75 pacientes no tratados previamente con ITK que presentaban adenocarcinomas pulmonares avanzados (estadíos IIIb-IV) portadores de mutaciones poco frecuentes del EGFR, que se definieron como todas las mutaciones excepto Del 19 y L858R. Los pacientes recibieron tratamiento con Afatinib 40 mg (los tres estudios) o 50 mg (Estudio 3) por vía oral una vez al día.

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

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

Afatinib en pacientes con CPCNP de histología escamosa

La eficacia y seguridad de Afatinib como tratamiento de segunda línea para pacientes con CPCNP avanzado de histología escamosa se investigó en el Estudio 5, un estudio Fase III global, aleatorizado y abierto. Los pacientes que recibieron al menos 4 ciclos de terapia basada en platino durante el tratamiento de primera línea posteriormente se aleatorizaron 1:1 para recibir 40 mg diarios de Afatinib o 150 mg de erlotinib hasta la progresión. La aleatorización se estratificó por raza (asiático oriental frente a no asiático oriental). El objetivo principal fue la SLP; la SG fue el objetivo secundario clave. Otros objetivos secundarios incluyeron la TRO, la TCE, el cambio en el tamaño del tumor y el score HRQoL (*Health-Related Quality of Life*).

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

Afatinib en segunda línea mejoró de forma significativa la SLP y la SG de los pacientes con CPCNP de histología escamosa en comparación con erlotinib. Los resultados de eficacia en el momento del análisis principal de la SG que incluía todos los pacientes aleatorizados se resumen en la **Figura 2** y en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Resultados de eficacia para Afatinib comparado con erlotinib en Estudio 5, basándose en el análisis principal de la SG, incluyendo todos los pacientes aleatorizados.

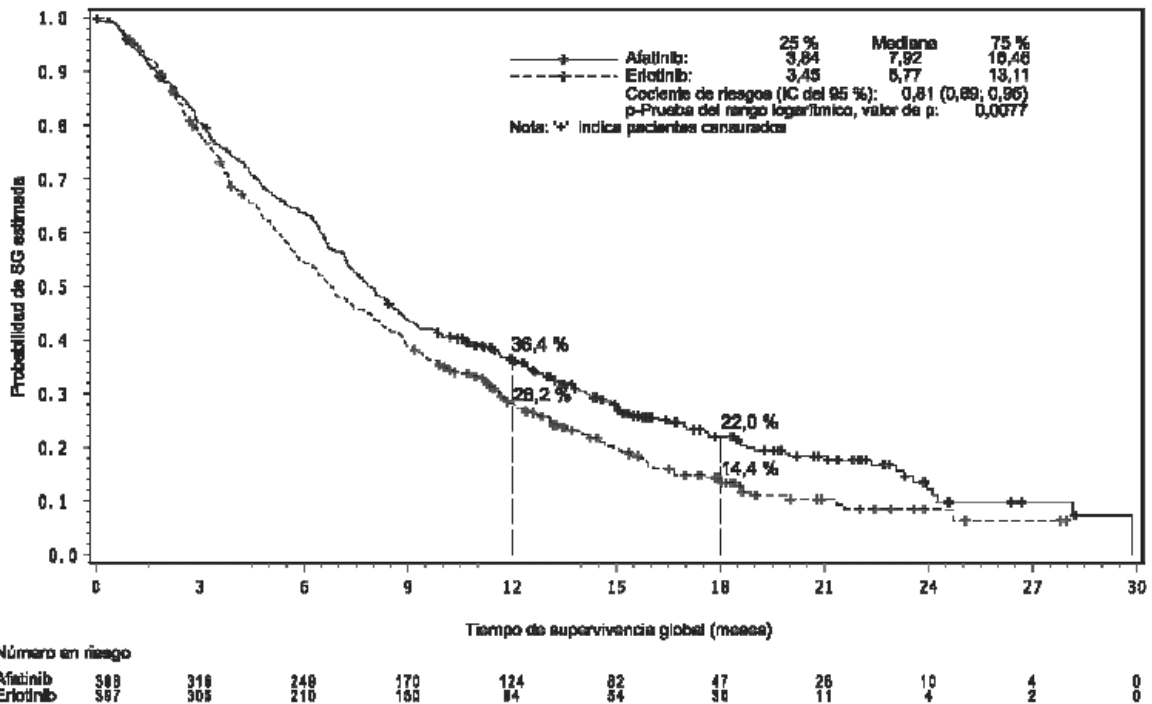
	Afatinib (N= 398)	Erlotinib (N= 397)	Cociente de riesgos (<i>hazard ratio</i>)/Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC 95%)	Valor de p ²
SLP Meses (mediana)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69-0,96)	0,0103
SG Meses (mediana)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69-0,95)	0,0077
Vivos a los 12 meses	36,4%	28,2%		
Vivos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

¹RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

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

El cociente de riesgos de la SG en pacientes < 65 años fue de 0,68 (IC 95%: 0,55-0,85) y en pacientes de 65 años o mayores fue de 0,95 (IC 95%: 0,76-1,19).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SG por grupo de tratamiento en Estudio 5



El beneficio de la SLP estuvo acompañado por la mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad y el retraso del tiempo hasta el deterioro (ver **Tabla 6**).

Tabla 6: Resultados de los síntomas para Afatinib comparado con erlotinib en el estudio 5 (QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC)

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

^aValores presentados para Afatinib comparado con erlotinib, valor de p basado en la regresión logística

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

^cLos valores de p no se ajustaron para multiplicidad

No se ha establecido la eficacia en los tumores con mutación EGFR negativa.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral de Afatinib se observaron $C_{m\acute{a}x}$ de Afatinib de 2 a 5 horas después de la administración, aproximadamente. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ 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% ($C_{m\acute{a}x}$) y un 39% ($AUC_{0-\infty}$) 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 $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó un promedio de un 26% cuando se ingirieron alimentos en las 3 horas anteriores y en la hora siguiente a la toma de Afatinib. Por lo tanto, no se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar Afatinib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y CONTRAINDICACIONES**).

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.

Metabolismo

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

Eliminación

En el ser humano, Afatinib se excreta principalmente por las heces. Después de la administración de una solución oral de 15 mg de Afatinib, se recuperó el 85,4% de la dosis en las heces y el 4,3% en 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 hs.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Menos del 5% de una dosis única de Afatinib se excreta a través de los riñones. La exposición a Afatinib en sujetos con insuficiencia renal se comparó con voluntarios sanos tras una dosis única de 40 mg de Afatinib. Los sujetos con insuficiencia renal moderada (n=8, FGe 30-59 ml/min/1,73m², de acuerdo con la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD]) tuvieron una exposición del 101% (C_{max}) y del 122% (AUC_{0-tz}) comparado con sus controles sanos. Los sujetos con insuficiencia renal grave (n=8, FGe 15-29 ml/min/1,73m², de acuerdo con la fórmula MDRD) tuvieron una exposición del 122% (C_{max}) y del 150% (AUC_{0-tz}) comparado con sus controles sanos. De acuerdo con este estudio y el análisis farmacocinético poblacional de los datos derivados de estudios clínicos en diferentes tipos de tumor, se concluye que no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (Filtrado glomerular estimado [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 (ver **Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales** y **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Afatinib no se ha estudiado en pacientes con una FGe <15 ml/min/1,73m² o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Afatinib se elimina principalmente por vía biliar y fecal. La exposición en sujetos con insuficiencia hepática leve (grado A de Child Pugh) o moderada (grado B de Child Pugh) fue similar a la de voluntarios sanos después de una dosis única de 50 mg de Afatinib. Esto concuerda con los datos farmacocinéticos poblacionales de estudios clínicos en diversos tipos de tumores (ver **Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales**). Aparentemente no es necesario ajustar la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se ha estudiado la farmacocinética de Afatinib en sujetos con insuficiencia hepática grave (grado C de Child Pugh) (ver **ADVERTENCIAS**).

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.

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

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

Edad

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

Peso corporal

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

Sexo

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

Raza

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

Insuficiencia renal

La exposición a Afatinib aumentó moderadamente con valores decrecientes de clearance de creatinina (CLCr, calculado según la fórmula de Cockcroft Gault), es decir, para un paciente con un CLCr de 60 ml/min o 30 ml/min, la exposición (AUC_{t,ss}) a Afatinib aumentó un 13% y un 42%, respectivamente y disminuyó un 6% y un 20% para un paciente con un CLCr de 90 ml/min o 120 ml/min, respectivamente, comparado con un paciente con un CLCr de 79 ml/min (CLCr mediano de los pacientes en la población total de pacientes analizada).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con 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 interactúe con otros medicamentos que modulan o se metabolizan por las enzimas del CYP.

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Antes de iniciar el tratamiento con **FANITRIX®** se debe establecer el estado de mutación del EGFR (ver **ADVERTENCIAS**).

Posología

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

FANITRIX® se debe tomar sin alimentos. No se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar **FANITRIX®** (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Se continuará el tratamiento con **FANITRIX®** hasta que la enfermedad progrese o hasta que el paciente no lo tolere más (ver **Tabla 7**).

Escalamiento 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 CPCNP positivo para la mutación del EGFR y 28 días para el CPCNP de histología escamosa). No se debe aumentar la dosis en ningún paciente al que se le ha reducido previamente. La dosis diaria máxima es de 50 mg.

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 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 tritularlo 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 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) 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 pivotaes 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 corticoesteroides, 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.

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 y de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sobre Afatinib

Estudios *in vitro* han demostrado que Afatinib es un sustrato de la gp-P y de la BCRP. Al administrar el inhibidor potente de la gp-P y la BCRP, ritonavir (200 mg dos veces al día durante 3 días), 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de Afatinib, la exposición a Afatinib aumentó un 48% ($AUC_{0-\infty}$) 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% ($AUC_{0-\infty}$) y un 104% (C_{max}), un 111% ($AUC_{0-\infty}$) 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% ($AUC_{0-\infty}$) 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 $AUC_{0-\infty}$, 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 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.

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 dérmicos, atrofia epitelial y foliculitis en ratas), el tracto gastrointestinal (diarrea, erosiones en el estómago, atrofia epitelial en ratas y cerdos enanos) y los riñones (necrosis papilar en ratas).

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

Toxicidad para la reproducción

Como consecuencia de su mecanismo de acción, todos los medicamentos dirigidos al EGFR, entre ellos Afatinib, pueden causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embrionario realizados con Afatinib no mostraron efectos teratógenos. 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 (AUC₀₋₂₄) en ratas machos y hembras se situó en el intervalo normal o por debajo de la observada en pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente).

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

Fototoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con 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 **POSOLÓGIA 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 ampollas, 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 ($\geq 1/10$); 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 8: 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 Hipocalcemia		
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Ojo seco	Queratitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ² Náuseas Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis Perforación gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ³ Dermatitis acneiforme ⁴ Prurito ⁵ Piel seca ⁶	Síndrome de eritrodiseptesia palmoplantar Trastornos de las uñas ⁸		Síndrome de Stevens-Johnson ⁷ Necrólisis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal/falla renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia		
Exploraciones complementarias		Peso disminuido		

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

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 acneiforme

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>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Estomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Queilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatitis acneiforme ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Piel seca ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurito ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Peso disminuido	10,5	0	0	9,0	0	0

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 acneiforme

⁵Incluye piel seca, piel agrietada

⁶Incluye prurito, prurito generalizado

Tabla 10: RAMs muy frecuentes en el Estudio 4

Grado según NCI-CTC	Afatinib (40 mg/día) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Término preferido de MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistitis ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipocalemia ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Rinorrea ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0

Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Estomatitis ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Náuseas	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vómitos	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Trastornos hepato biliares</i>						
Alanina aminotransferasa elevada	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Exantema ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Piel seca	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurito ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatitis acneiforme ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Pirexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Peso disminuido	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

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

²Incluye cistitis, infección del tracto urinario

³Incluye hipocalcemia, disminución del potasio en sangre

⁴Incluye rinorrea, inflamación nasal

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

⁶Incluye un grupo de términos preferentes para erupción

⁷Incluye prurito, prurito generalizado

⁸Incluye dermatitis acneiforme, acné

Alteraciones en las pruebas de función hepática

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

Las RAMs muy frecuentes en pacientes tratados con Afatinib con una incidencia mínima del 10 % en los pacientes del Estudio 5 se resumen en la **Tabla 11** según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC).

Tabla 11: RAMs muy frecuentes en el Estudio 5*

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

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

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 acneiforme

Alteraciones en las pruebas de función hepática

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta de Afatinib estudiada en un número reducido de pacientes en estudios clínicos 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 eventos 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 náuseas, vómitos, astenia, mareo, cefalea, dolor abdominal y aumento de los niveles de amilasa (< 1,5 veces el LSN). Los dos pacientes se recuperaron de estos eventos adversos.

No se dispone de un antídoto específico para tratar una sobredosis de Afatinib. En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender la administración de este medicamento e iniciar un tratamiento de soporte. Cuando esté indicado, se puede eliminar Afatinib no absorbido con la inducción del vómito o con un lavado gástrico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

FANITRIX®/Afatinib 20 mg: Envases conteniendo 7,14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 30 mg: Envases conteniendo 7,14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 40 mg: Envases conteniendo 7,14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

FANITRIX®/Afatinib 50 mg: Envases conteniendo 7,14, 21, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.058

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-57143974- TUTEUR - Prospectos - Certificado N59.058

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.01 20:29:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.01 20:29:57 -03:00