



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:** DI-2024-798-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 24 de Enero de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000729-22-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000729-22-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TAMIL y nombre/s genérico/s AFATINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 04/01/2024 11:39:21, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 04/01/2024 11:39:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 14/11/2022 11:57:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 14/11/2022 11:57:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 14/11/2022 11:57:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 14/11/2022 11:57:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 14/11/2022 11:57:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 14/11/2022 11:57:36 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 04/01/2024 11:39:21 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo

precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.


EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000729-22-7

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.01.24 14:19:21 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2024.01.24 14:19:23 -03:00

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**TAMIL**  
**AFATINIB 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Afatinib (como dimaleato)\* 40,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 234,60 mg; Celulosa microcristalina 80,28 mg; Crospovidona 16,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 4,80 mg; Polietilenglicol 4000 2,42 mg; Talco 1,78 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,36 mg; Colorante Azul índigo carmín laca alumínica (CI 73015) 1,10 mg; Colorante Azul brillante laca alumínica (CI 42090) 0,54 mg.

\*Equivalentes a 59,12 mg de Afatinib dimaleato.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:** Ver prospecto adjunto.

**Vía administración:** Oral.

**Contenido:** 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)  
Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Julio 2022




GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322



CASAIIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

**TAMIL®**

**AFATINIB 20 mg, 30 mg y 40 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**VIA ORAL**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**


- Guarde este prospecto. Puede que usted necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene cualquier otra duda, consulte a su médico.
- Este medicamento fue recetado solamente para usted. No se lo dé a otros. Podría causarles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si alguno de estos efectos adversos empeora, o si usted nota algún efecto adverso que no esté mencionado en este prospecto, por favor consulte con su médico. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es TAMIL® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TAMIL®?
3. Como tomar TAMIL®
4. Posibles efectos adversos
5. Como almacenar TAMIL®
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. ¿QUE ES TAMIL® Y PARA QUE SE UTILIZA?

TAMIL® es un medicamento que contiene el principio activo Afatinib. Este actúa bloqueando la actividad del grupo de proteínas llamadas la familia ErbB (incluyendo el EGFR [receptor del factor de crecimiento epidérmico o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 y ErbB4). Estas proteínas se encuentran involucradas en el crecimiento y propagación de células cancerígenas, y pueden estar afectadas por cambios (mutaciones) en los genes que las producen o por su aumento (sobrexposición). Mediante el bloqueo de la actividad de estas proteínas, el medicamento puede inhibir el crecimiento y propagación de las células cancerígenas.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

TAMIL® como monoterapia es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *por sus siglas en inglés*) localmente avanzado (sin tratamiento previo) o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *por sus siglas en inglés*)
- NSCLC localmente avanzado o con metástasis de histología escamosa que progresa durante o después de la quimioterapia basada en platino.

## 2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TAMIL®?

### No tome TAMIL®:

- Si usted es alérgico a Afatinib o a alguno de los otros ingredientes de este medicamento (ver “Contenido del envase e información adicional”).


### Advertencias y preocupaciones

Consulte con su médico antes de tomar el medicamento:

- Si usted es mujer, tiene un peso corporal bajo menor a 50 kg o tiene problemas renales. Si alguna situación aplica para usted, su médico deberá controlarlo más de cerca ya que los efectos secundarios pueden ser más graves.
- Si usted ha tenido inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial).
- Si usted tiene problemas hepáticos. Su médico puede realizarle algunas pruebas hepáticas. No se recomienda el tratamiento con este medicamento si usted posee enfermedad hepática severa.
- Si usted ha tenido problemas oculares como ojo seco severo, inflamación de la capa transparente en la parte delantera del ojo (córnea) o úlceras que comprometen la parte externa del ojo, o si utiliza lentes de contacto.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento:

- Si usted presenta diarrea. Es muy importante iniciar el tratamiento al primer síntoma de diarrea.
- Si presenta rash cutáneo. Es muy importante el tratamiento temprano del rash cutáneo.
- Si usted presenta dificultad para respirar o si empeora de repente, posiblemente con tos o fiebre. Estos podrían ser síntomas de una inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) y puede poner en peligro su vida.
- Si usted tiene dolor de estómago o intestino severo, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos, o rigidez o hinchazón abdominal, ya que estos podrían ser síntomas de un desgarramiento en la pared estomacal o abdominal (“perforación gastrointestinal”). También, dígame a su médico si usted ha tenido úlceras gastrointestinales o enfermedad diverticular en un pasado, o está siendo tratado concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios (AINEs) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados para inflamación y alergias), ya que estos podrían aumentar dicho riesgo.

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

- Si usted presenta alguno de estos síntomas de forma aguda o de empeoramiento repentino: ojo rojo o dolor ocular, lagrimeo abundante, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz. Puede que usted necesite tratamiento urgente.

También vea “Posibles efectos adversos”.

### **Niños y adolescentes**

TAMIL® no ha sido estudiado en niños o adolescentes. No dar este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y TAMIL®**

Dígale a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicinas herbales y medicamentos de venta libre.

Particularmente, si se toma antes de TAMIL®, los siguientes medicamentos podrían aumentar los niveles en sangre de TAMIL® y por lo tanto aumentar el riesgo de efectos adversos. Por eso, deben tomarse lo más lejos posible de la toma de TAMIL®. Esto significa preferentemente 6 horas (para medicamentos con 2 tomas al día) o 12 horas (para medicamentos con 1 toma al día) lejos de TAMIL®:

- Ritonavir, Ketoconazol (excepto en shampoo), Itraconazol, Eritromicina, Nelfinavir, Saquinavir – utilizados para tratar diferentes tipos de infecciones.
- Verapamil, Quinidina, Amiodarona – utilizados para tratar condiciones del corazón.
- Ciclosporina A, Tacrolimus – medicamentos que afectan su sistema inmune.

Los siguientes medicamentos podrían reducir la efectividad de TAMIL®:


- Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital - utilizados para tratar las convulsiones.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una medicina herbal para tratar la depresión.
- Rifampicina, un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis.

Consulte a su médico si usted no sabe bien en qué momento tomar estos medicamentos.

TAMIL® podría aumentar los niveles en sangre de otros medicamentos, incluidos, entre otros:

- Sulfasalazina, utilizado para tratar inflamaciones/infecciones.
- Rosuvastatina, utilizado para disminuir el colesterol.

Consulte a su médico antes de tomar estos medicamentos junto con TAMIL®.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o lactando, piensa que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **Embarazo**

Usted debe evitar quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si usted puede quedar embarazada, deberá utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 1 mes después de la última dosis del medicamento. Esto se debe a que puede existir un riesgo para el feto.

Si usted queda embarazada mientras esté recibiendo este medicamento, deberá informárselo inmediatamente a su médico. Su médico decidirá con usted si debe continuar el tratamiento o no.

Si usted planea quedar embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento, debe consultar con su médico para consejos dado que es probable que su cuerpo no haya eliminado completamente este medicamento.

#### **Lactancia**

No amamante mientras esté tomando este medicamento ya que no se puede descartar un riesgo para el bebé lactante.

### **Conducción y manejo de máquinas**

Si usted experimenta síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su vista (p. ej. ojo rojo y/o irritación ocular, ojo seco, lagrimeo, fotosensibilidad) o su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que usted no conduzca ni maneje máquinas hasta que los efectos adversos hayan desaparecido (ver "Posibles efectos adversos").

### **TAMIL® contiene lactosa**

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha dicho a usted que presenta intolerancia a algunos azúcares, por favor contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. COMO TOMAR TAMIL®**


Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le indicó. Consulte con su médico si no está seguro.

### **Dosis**

La dosis recomendada es de 40 mg por día.

Su médico puede ajustarle la dosis (aumentarla o disminuirla) según cómo tolere usted el medicamento.



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

**Cuando tomar TAMIL®:**

- Es muy importante que tome este medicamento SIN comida.
- Tome este medicamento al menos 1 hora antes de comer, o
- Si usted ya ha comido, espere al menos 3 horas antes de tomar el medicamento.
- Tome el medicamento una vez al día 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.

TAMIL® se toma por la boca. Si usted tiene problemas para tragar el comprimido entero, disuélvalo en un vaso de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos. Coloque el comprimido dentro del agua sin romperlo, y de vez en cuando revuelva por hasta 15 minutos hasta que el comprimido se haya roto en partículas muy pequeñas. Beba el líquido inmediatamente. Luego, enjuague el vaso nuevamente con agua y bébalo para asegurarse de haberse tomado todo el medicamento.

Si usted no puede tragar y tiene una sonda gástrica, su médico puede sugerirle tomar el medicamento por dicha vía.

**Si usted toma más TAMIL® del que debe**

Contacte a su médico inmediatamente. Puede que usted experimente un aumento de los efectos adversos y su médico puede interrumpir su tratamiento y proporcionarle un soporte clínico.

**Si usted se olvida de tomar TAMIL®**

- Si faltan más de 8 horas para la toma de la próxima dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si faltan menos de 8 horas para la toma de la próxima dosis, salteé la dosis olvidada y tome la próxima al horario habitual. Luego continúe tomando los comprimidos al mismo horario de siempre.

Nunca tome una dosis doble (dos comprimidos al mismo tiempo en vez de uno) para compensar la dosis olvidada.


**Si usted suspende la toma de TAMIL®**

No suspenda la toma del medicamento sin consultar primero a su médico. Es muy importante que tome el medicamento todos los días, tal como se lo recetó su médico. Si no toma el medicamento como se le indicó su cáncer podría crecer nuevamente.

Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso del medicamento, consulte con su médico.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Como todos los medicamentos, TAMIL® puede causar efectos adversos, aunque no todos los tendrán.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

Contacte a su médico tan pronto como sea posible si usted sufre de alguno de estos efectos adversos serios enumerados debajo. En algunos casos, su médico podría llegar a interrumpir el tratamiento y reducir la dosis o directamente suspender el tratamiento:


- **Diarrea** (muy común, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).  
Una diarrea que dura más de 2 días o una diarrea muy severa puede conducir a la pérdida de fluidos (común, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas), bajos niveles de potasio en sangre (común) y empeoramiento de la función renal (común). La diarrea puede ser tratada. Al primer síntoma de diarrea, beber abundante líquido. Contacte a su médico inmediatamente y comience el tratamiento anti-diarreico adecuado tan pronto como sea posible. Usted debe tener un medicamento anti-diarreico disponible antes de tomar TAMIL®.
- **Rush cutáneo** (muy común).  
Es importante el tratamiento temprano del rush cutáneo. Dígale a su médico si usted comienza con rush. Si el tratamiento para el rush no está funcionando y el rush se vuelve más severo (p.ej. si tiene descamación o ampollas en la piel) debe notificarle a su médico inmediatamente, ya que su médico podría decidir frenar su tratamiento con TAMIL®. El rush puede ocurrir o empeorar en áreas que son expuestas al sol. Por eso se recomienda el uso de protector solar y ropa de protección.
- **Inflamación pulmonar** (no común, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “enfermedad intersticial pulmonar”.  
Dígale a su médico inmediatamente si usted desarrolla dificultad para respirar o si la misma empeora repentinamente, puede estar acompañada de tos o fiebre.
- **Inflamación o irritación ocular**  
La inflamación o irritación ocular puede ocurrir (conjuntivitis/queratoconjuntivitis suele ocurrir comúnmente y la queratitis no es común). Dígale a su médico si usted presenta síntomas agudos o de empeoramiento repentino como dolor ocular, ojo rojo u ojo seco.

Si usted experimenta algún síntoma de los mencionados anteriormente, contacte a su médico tan pronto como sea posible.

También se reportaron los siguientes efectos adversos:

**Efectos adversos muy comunes** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Llagas e inflamación de boca
- Infección de uñas
- Apetito disminuido
- Sangrado de nariz
- Náuseas
- Vómitos

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

- Hormigueo
- Piel seca

**Efectos adversos comunes** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o descamación de la piel de sus manos y pies
- Niveles de enzimas hepáticas elevados (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) en pruebas de sangre.
- Inflamación del revestimiento de la vejiga con sensación de ardor al orinar y necesidad frecuente y urgente de orinar (cistitis)
- Sensaciones anormales del gusto (disgeusia)
- Dolor estomacal, indigestión, acidez
- Inflamación de labios
- Descenso de peso corporal
- Nariz que moquea
- Espasmos musculares
- Fiebre
- Problemas en las uñas

**Efectos adversos no comunes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

**Efectos adversos raros** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Severas ampollas o descamación de la piel (que sugiere el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)


**COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

***“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede 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 al 0800-333-1234.”***

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

## 5. COMO CONSERVAR TAMIL®

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

### **TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

### Presentaciones

TAMIL® 20 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color blanco.  
TAMIL® 30 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color amarillo.  
TAMIL® 40 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color azul.

### Composición

El principio activo es Afatinib.

Cada comprimido recubierto de TAMIL® 20 mg contiene: Lactosa monohidrato 117,30 mg; Celulosa microcristalina 40,14 mg; Crospovidona 8,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 2,40 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,50 mg; Polietilenglicol 4000 1,22 mg; Talco 0,88 mg.


Cada comprimido recubierto de TAMIL® 30 mg contiene: Lactosa monohidrato 175,95 mg; Celulosa microcristalina 60,21 mg; Crospovidona 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 3,60 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,89 mg; Polietilenglicol 4000 1,82 mg; Talco 1,33 mg; Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI 19140:1) 0,18 mg; Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 0,18 mg.

Cada comprimido recubierto de TAMIL® 40 mg contiene: Lactosa monohidrato 234,60 mg; Celulosa microcristalina 80,28 mg; Crospovidona 16,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 4,80 mg; Polietilenglicol 4000 2,42 mg; Talco 1,78 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,36 mg; Colorante Azul índigo carmín laca alumínica (CI 73015:1) 1,10 mg; Colorante Azul brillante laca alumínica (CI 42090:2) 0,54 mg.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

**Laboratorio Varifarma S.A.**

 <p><b>VARIFARMA</b> <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p><b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b></p>	<p><b>Proyecto de información para el paciente</b></p>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.


Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Última Actualización: Noviembre 2023

Firmado digitalmente por: **GOSIAS**  
**Silvina Ariel**  
Fecha y hora: 04.01.2024 11:29:26



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

## PROYECTO DE PROSPECTO

### TAMIL® AFATINIB 20 mg, 30 mg y 40 mg Comprimidos recubiertos VIA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de TAMIL® 20 mg contiene:

Afatinib (como dimaleato)*	20,00 mg
Lactosa monohidrato	117,30 mg
Celulosa microcristalina	40,14 mg
Crospovidona	8,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Alcohol polivinílico	2,40 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	1,50 mg
Polietilenglicol 4000	1,22 mg
Talco	0,88 mg

\*Equivalentes a 29,56 mg de Afatinib dimaleato


Cada comprimido recubierto de TAMIL® 30 mg contiene:

Afatinib (como dimaleato)*	30,00 mg
Lactosa monohidrato	175,95 mg
Celulosa microcristalina	60,21 mg
Crospovidona	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,00 mg
Alcohol polivinílico	3,60 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI77891)	1,89 mg
Polietilenglicol 4000	1,82 mg
Talco	1,33 mg
Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI19140:1)	0,18 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,18 mg

\*Equivalentes a 44,34 mg de Afatinib dimaleato

Cada comprimido recubierto de TAMIL® 40 mg contiene:

Afatinib (como dimaleato)*	40,00 mg
Lactosa monohidrato	234,60 mg
Celulosa microcristalina	80,28 mg

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

Crospovidona	16,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,00 mg
Alcohol polivinílico	4,80 mg
Polietilenglicol 4000	2,42 mg
Talco	1,78 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	1,36 mg
Colorante Azul índigo carmín laca alumínica (CI 73015)	1,10 mg
Colorante Azul brillante laca alumínica (CI 42090)	0,54 mg

\*Equivalentes a 59,12 mg de Afatinib dimaleato

### ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa (TKI, por sus siglas en inglés). Código ATC: L01EB03

### INDICACIONES

TAMIL® como monoterapia es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *por sus siglas en inglés*) localmente avanzado (sin tratamiento previo) o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *por sus siglas en inglés*)
- NSCLC localmente avanzado o con metástasis de histología escamosa que progresa durante o después de la quimioterapia basada en platino.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción


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

#### Efectos farmacodinámicos

La señalización aberrante de ErbB desencadenada por mutaciones y/o amplificación del receptor y/o sobreexpresión del ligando del receptor contribuye al fenotipo maligno. La mutación en EGFR define un subtipo molecular distinto de cáncer de pulmón.

En modelos de enfermedades no clínicas con desregulación de la vía ErbB, Afatinib como agente único bloquea eficazmente la señalización del receptor ErbB, lo que da como resultado la inhibición del crecimiento tumoral o la regresión tumoral. Los tumores de NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR comunes (Del 19, L858R) y varias mutaciones de EGFR menos comunes en el exón 18 (G719X) y el exón 21 (L861Q) son particularmente sensibles al tratamiento con Afatinib en entornos clínicos y no clínicos. Se observó actividad clínica y/o no clínica limitada en tumores NSCLC con mutaciones de inserción en el exón 20.



 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

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

### **Eficacia clínica y seguridad**

Afatinib en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) con mutaciones EGFR

#### Estudio clínico 1

En el entorno de primera línea, la eficacia y la seguridad de Afatinib en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación de EGFR positiva (estadio IIIB o IV) se evaluaron en un estudio global, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Se examinó a los pacientes para detectar la presencia de 29 mutaciones diferentes de EGFR utilizando un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir Afatinib 40 mg una vez al día o hasta 6 ciclos de Pemetrexed/Cisplatino. Entre los pacientes aleatorizados, el 65% fueron mujeres, la edad promedio fue de 61 años, el estado funcional ECOG inicial era 0 (39 %) o 1 (61 %), el 26 % eran caucásicos y el 72 % asiáticos. El 89 % de los pacientes tenían mutaciones comunes de EGFR (Del 19 o L858R).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) según una revisión independiente; los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva. En el momento del análisis, 14 de noviembre de 2013, 176 pacientes (76,5 %) en el grupo de Afatinib y 70 pacientes (60,9 %) en el grupo de quimioterapia experimentaron un evento que contribuyó al análisis de SLP, es decir, progresión de la enfermedad según lo determinado por una revisión central independiente o la muerte. Los resultados de eficacia se proporcionan en las Tablas 1 y 2.


#### Estudio Clínico 4

Se evaluó la eficacia y seguridad de Afatinib en pacientes asiáticos con estadio IIIB/IV EGFR de mutación positiva localmente avanzado o con adenocarcinoma de pulmón metastásico en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto. Similar al Estudio Clínico 1, los pacientes con NSCLC que no fueron tratados previamente fueron examinados para mutaciones de EGFR usando TheraScreen®: kit de mutación EGFR29 (Qiagen Manchester Ltd). Entre los pacientes aleatorizados, el 65% eran mujeres, la edad promedio fue de 58 años y todos los pacientes eran de etnia asiática. Los pacientes con mutaciones EGFR comunes representaron el 89% de la población del estudio.

El criterio principal de valoración fue la SLP evaluada por una revisión central independiente; los criterios de valoración secundarios incluyeron OS y ORR.

Ambos ensayos demostraron una mejora significativa en la SLP de los pacientes con mutación positiva de EGFR tratados con Afatinib en comparación con la quimioterapia.



 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>		<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>		

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 1 y 2 (Estudios Clínicos 1 y 4). La Tabla 2 muestra los resultados en los subgrupos de pacientes con dos mutaciones comunes de EGFR: Del 19 y L858R.

**Tabla 1 Resultados de eficacia de Afatinib frente a Pemetrexed/Cisplatino (Estudio 1) Gemcitabina/Cisplatino (Estudio 4) (Revisión independiente)**


	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 4</b>	
	Afatinib (N = 230)	Pemetrexed /Cisplatino (N = 115)	Afatinib (N = 242)	Gemcitabina /Cisplatino (N = 115)
Meses de supervivencia libre de progresión (mediana)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard Ratio (HR) (95 % IC)	0,58 (0,43 – 0,78)		0,28 (0,20 – 0,39)	
Valor p <sup>1</sup>	0,0002		< 0,0001	
Tasa de SLP de 1 año	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Tasa de respuesta objetiva (CR+PR) <sup>2</sup>	56, 5%	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds Ratio (OR) (95 % IC)	4,80 (2,89 – 8,08)		7,57 (4,52 – 12,68)	
Valor p <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Meses de supervivencia general (OS) (mediana)	28,2	28,2	23,1	23,5
Cociente de riesgo (HR) (95 % IC)	0,88 (0,66 – 1,17)		0,93 (0,72 – 1,22)	
Valor p <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

<sup>1</sup> Valor de p para PFS/OS basado en la prueba de rango logarítmico estratificado; valor de p para la tasa de respuesta objetiva basada en la regresión logística

<sup>2</sup> CR= respuesta completa; PR=respuesta parcial

**Tabla 2 Resultados de eficacia de Afatinib frente a Pemetrexed/Cisplatino (Estudio 1) Gemcitabina/Cisplatino (Estudio 4) (Revisión independiente)**

Del 19	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 4</b>	
	Afatinib (N = 112)	Pemetrexed /Cisplatino (N = 57)	Afatinib (N = 124)	Gemcitabina /Cisplatino (N = 62)
Meses de Supervivencia libre de progresión (mediana)	13,8	5,6	13,1	5,6
Cociente de riesgos (HR) (95 %IC)	0,26 (0,17 – 0,42)		0,20 (0,13 – 0,33)	
Valor p <sup>1</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia general (OS) meses (mediana)	33,3	21,1	31,4	18,4
Cociente de riesgos (HR) (95 %IC)	0,54 (0,36 – 0,79)		0,64 (0,44 – 0,94)	

 <b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>		<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>		

Valor p <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L85R	Afatinib (N = 91)	Pemetrexed /Cisplatino (N = 47)	Afatinib (N = 92)	Gemcitabina /Cisplatino (N = 46)
Meses de Supervivencia libre de progresión (mediana)	10,8	8,1	9,6	5,6
Cociente de riesgos (HR) (95 %IC)	0,75 (0,48 – 1,19)		0,31 (0,19 – 0,52)	
Valor p <sup>1</sup>	0,2191		< 0,0001	
Supervivencia general (OS) meses (mediana)	27,6	40,3	27,6	40,3
Cociente de riesgos (HR) (95 %IC)	1,30 (0,80 – 2,11)		1,22 (0,81 – 1,83)	
Valor p <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

<sup>1</sup> Valor de p para PFS/OS basado en la prueba de rango logarítmico estratificado


En el subgrupo predefinido de mutaciones comunes (Del 19 y L858R combinados) para Afatinib y quimioterapia, la mediana de SLP fue de 13,6 meses frente a 6,9 meses (HR 0,48; IC del 95 %: 0,35-0,66; p<0,0001; N=307) en 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 Estudio 4, respectivamente.

El beneficio de la SLP se acompañó de una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad y un retraso en el tiempo hasta el deterioro (consulte la Tabla 3). Las puntuaciones medias a lo largo del tiempo para la calidad de vida general, el estado de salud global y el funcionamiento físico, funcional, cognitivo, social y emocional fueron significativamente mejores para Afatinib.

**Tabla 3 Resultados de los síntomas de frente a la quimioterapia en los ensayos Estudio 1 y Estudio 4 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)**

	<b>Estudio 1</b>		
	<b>Tos</b>	<b>Disnea</b>	<b>Dolor</b>
% de pacientes mejorados <sup>a</sup>	67 % vs. 60 %; p = 0,2133	65 % vs. 50 %; p = 0,0078	60 % vs. 48 %; p = 0,0427
Retraso del tiempo medio 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
	<b>Estudio 4</b>		
	<b>Tos</b>	<b>Disnea</b>	<b>Dolor</b>
% de pacientes mejorados <sup>a</sup>	76 % vs. 55 %; p = 0,0003	71 % vs. 48 %; p < 0,0001	65 % vs. 47 %; p = 0,0017
Retraso del tiempo medio 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

<sup>a</sup> Valores presentados para Afatinib frente a quimioterapia, valor p basado en regresión logística

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

<sup>b</sup> Valor de p para el tiempo hasta el deterioro basado en la prueba de rango logarítmico estratificada

### Estudio Clínico 5

El estudio clínico 5 fue un ensayo de fase II de un solo grupo en 129 pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR con adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB o IV con mutaciones del EGFR. Los pacientes se inscribieron en el entorno de primera línea (N = 61) o de segunda línea (N = 68) (es decir, después del fracaso de 1 régimen de quimioterapia anterior). En 61 pacientes tratados en el entorno de primera línea, la ORR confirmada fue del 65,6 % y la DCR fue del 86,9 % según una revisión independiente. La mediana de PFS fue 12,0 meses por revisión independiente. La eficacia fue similarmente alta en el grupo de pacientes que habían recibido quimioterapia previa (N=68; ORR 57,4 %; mediana de PFS según una revisión independiente de 8 meses). La mediana de OS actualizada para primera y segunda línea fue de 31,7 meses y 23,6 meses, respectivamente.

### Estudio clínico 3


El estudio clínico 3 es un ensayo de fase IIb aleatorizado, global y abierto que investiga la eficacia y la seguridad de Afatinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico o localmente avanzado (estadio IIIB o IV) con mutaciones de EGFR en el entorno de primera línea. Se evaluó a los pacientes para detectar la presencia de mutaciones activadoras de EGFR (Del 19 y/o L858R) utilizando el kit TheraScreen® EGFR RGQ PCR, Qiagen Manchester Ltd. Los pacientes (N=319) se aleatorizaron (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 según el estado de mutación de EGFR (Del 19; L858R) y la presencia de metástasis cerebrales (sí; no).

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

Los puntos finales coprimarios incluyen PFS por revisión independiente y OS. Los puntos finales secundarios incluyen ORR y DCR. Afatinib mejoró significativamente la SLP y la ORR en pacientes con mutación positiva de EGFR en comparación con Gefitinib. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4 Resultados de eficacia de Afatinib frente a Gefitinib (Estudio Clínico 3) basados en análisis primarios de agosto 2015**

	<b>Afatinib (N = 160)</b>	<b>Gefitinib (N = 159)</b>	<b>Hazard Ratio/Odds Ratio (95 % IC) Valor de p<sup>2</sup></b>
<b>Mediana PFS (meses), población general del ensayo</b>	11,0	10,9	HR 0,73

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>		<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>		

			(0,57 – 0,95) 0,0165
<b>Tasa de PFS de 18 meses</b>	27 %	15 %	
<b>Tasa de PFS de 24 meses</b>	18 %	8 %	
<b>Mediana OS (meses)<sup>1</sup>, población general del ensayo</b>	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66 – 1,12) 0,2580
<b>Con vida a los 18 meses</b>	71 %	67 %	
<b>Con vida a los 24 meses</b>	61%	51 %	
<b>Tasa de respuesta objetiva (CR+PR)<sup>3</sup></b>	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

<sup>1</sup> Resultados de SG basados en el análisis de SG primario a partir de abril de 2016 con tasas de eventos de 109 (68,1 %) y 117 (73,6 %) en los brazos de Afatinib y Gefitinib, respectivamente

<sup>2</sup> Valor de p para PFS/OS basado en la prueba de rango logarítmico estratificada; valor p para la tasa de respuesta objetiva basada en regresión logística estratificada

<sup>3</sup> CR= respuesta completa; PR=respuesta parcial

El índice de riesgo de PFS para pacientes con mutaciones DEL 19 y mutaciones L858R fue de 0,76 (95 % IC [0,55, 1,06]; p=0,1071), y del 0,71 (95 % CI [0,47, 1,06]; p = 0,0856) respectivamente para Afatinib vs Gefitinib.


Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC de reciente diagnóstico) o 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día en pacientes adultos o a 230 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día si se trata de pacientes pediátricos.

*Análisis de la eficacia de Afatinib en pacientes con EGFR sin tratamiento previo con TKI que presenten tumores con mutaciones EGFR poco comunes (Estudios clínicos 5,1 y 4)*

En tres ensayos clínicos de Afatinib con genotipo tumoral prospectivo (ensayos Fase 3 Estudio clínico 1 y 4, y ensayo de un solo grupo de Fase 2 Estudio clínico 5), se condujo un análisis de información de un total de 75 pacientes sin tratamiento previo con TKI con un adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadio IIIb–IV) con mutaciones EGFR poco comunes, que se definieron todas como mutaciones distintas de las mutaciones Del 19 y L858R. Los pacientes fueron tratados con Afatinib 40 mg (en los tres ensayos) o con 50 mg (Estudio clínico 5) vía oral una vez al día.

En pacientes con tumores que contienen cualquiera de las mutaciones por sustitución G719X (N=18), L861Q (N=16), o S768I (N=8), el ORR confirmado fue del 72,2 %, 56,3 %, 75,0 %, respectivamente, y la duración promedio de la respuesta fue de 13,2 meses, 12,9 meses y 26,3 meses, respectivamente.

En pacientes con tumores que contienen inserciones del exón 20 (N=23) el ORR confirmado fue del 8,7 % y la duración promedio de respuesta fue de 7.1 meses. En

 <small>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</small>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

pacientes con tumores que contienen mutaciones de-novo T790M (N=14) el ORR confirmado fue del 14,3 % y la duración promedio de respuesta fue 8,3 meses.

#### Afatinib en pacientes con NSCLC de histología escamosa

La eficacia y seguridad de Afatinib como tratamiento de segunda línea para pacientes con NSCLC avanzado de histología escamosa se investigó en un ensayo aleatorizado, abierto, global, de fase III Estudio clínico 2. Los pacientes que recibieron al menos 4 ciclos de terapia basada en platino en el entorno de primera línea se aleatorizó posteriormente 1:1 a Afatinib 40 mg o Erlotinib 150 mg diarios hasta la progresión. La aleatorización se estratificó por raza (asiático oriental frente a no asiático oriental). El criterio principal de valoración fue la PFS; OS fue el punto final secundario clave. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron ORR, DCR, cambio en el tamaño del tumor y HRQOL.

Entre los 795 pacientes aleatorizados, la mayoría eran hombres (84 %), blancos (73 %), fumadores actuales o anteriores (95 %) con un estado funcional inicial ECOG 1 (67 %) y ECOG 0 (33 %).


Afatinib de segunda línea mejoró significativamente la PFS y la SG de los pacientes con NSCLC de histología escamosa en comparación con Erlotinib. Los resultados de eficacia en el momento del análisis primario de la SG, incluidos todos los pacientes aleatorizados, se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5 Resultados de eficacia de Afatinib frente a Erlotinib en Estudio Clínico 2, según el análisis primario de la SG, incluidos todos los pacientes aleatorizados**

	<b>Afatinib (N = 398)</b>	<b>Erlotinib (N = 397)</b>	<b>Hazard Ratio/ Odds Ratio (95 % IC)</b>	<b>Valor de p<sup>2</sup></b>
<b>PFS meses (mediana)</b>	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
<b>PFS meses (mediana)</b>	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
<b>Con vida a los 12 meses</b>	36,4 %	28,2 %		
<b>Con vida a los 18 meses</b>	22,0 %	14,4 %		
<b>Tasa de respuesta objetiva (CR+PR)<sup>1</sup></b>	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
<b>Duración de la respuesta Meses (mediana)</b>	7,29	3,71		

<sup>1</sup> CR=respuesta completa; PR=respuesta parcial

<sup>2</sup> Valor de p para PFS/OS basado en la prueba de rango logarítmico estratificada; valor de p para la tasa de respuesta objetiva basada en la regresión logística

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

El índice de riesgo de supervivencia general en pacientes < 65 años fue de 0,68 (IC del 95 %: 0,55 a 0,85) y en pacientes de 65 años o más fue de 0,95. (95 % CI 0,76, 1,19).

El beneficio de la PFS se acompañó de una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad y un retraso en el tiempo hasta el deterioro (ver la Tabla 6).

**Tabla 6 Resultados de los síntomas de Afatinib frente a Erlotinib en el Estudio clínico 2 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)**

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

<sup>a</sup> Valores presentados para Afatinib frente a Erlotinib, valor p basado en regresión logística

<sup>b</sup> Valor de p para el tiempo hasta el deterioro basado en la prueba de rango logarítmico estratificada

<sup>c</sup> Los valores de p no se ajustaron por multiplicidad.

No se ha establecido la eficacia en tumores EGFR negativos.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

Luego de la administración oral de Afatinib, la C<sub>máx</sub> de Afatinib se observó aproximadamente de 2 a 5 horas después de la dosis. Los valores de C<sub>máx</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> aumentaron ligeramente más que proporcionalmente en el rango de dosis de 20 mg a 50 mg de Afatinib. La exposición sistémica a Afatinib se reduce en un 50 % (C<sub>máx</sub>) y un 39 % (AUC<sub>0-∞</sub>), cuando se administra con una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Según los datos farmacocinéticos de la población derivados de ensayos clínicos en varios tipos de tumores, se observó una disminución promedio del 26 % en el AUC<sub>T,ss</sub> cuando se consumen alimentos dentro de las 3 horas anteriores o 1 hora después de tomar Afatinib. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante al menos 3 horas antes y al menos 1 hora después de tomar Afatinib (ver “Posología y forma de administración” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### **Distribución**


La unión *in vitro* de Afatinib a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 95 %. Afatinib se une a las proteínas tanto de forma no covalente (unión tradicional de proteínas) como covalente.

#### **Biotransformación**

Las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas juegan un papel insignificante para Afatinib *in vivo*. Los aductos covalentes a proteínas fueron los principales metabolitos circulantes de Afatinib.

#### **Eliminación**



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

En humanos, la excreción de Afatinib se realiza principalmente a través de las heces. Tras la administración de una solución oral de 15 mg de Afatinib, el 85,4 % de la dosis se recuperó en las heces y el 4,3 % en la orina. El compuesto original Afatinib representó el 88 % de la dosis recuperada. Afatinib se elimina con una vida media efectiva de aproximadamente 37 horas. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de Afatinib en estado estacionario se alcanzaron dentro de los 8 días de dosis múltiples de Afatinib, lo que resultó en una acumulación de 2,77 veces ( $AUC_{0-\infty}$ ) y 2,11 veces ( $C_{max}$ ). En pacientes tratados con Afatinib durante más de 6 meses se estimó una semivida terminal de 344 h.

### **Poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

Menos del 5% de una dosis única de Afatinib se excreta por vía renal. La exposición a Afatinib en sujetos con insuficiencia renal se comparó con la de voluntarios sanos después de una dosis única de 40 mg de Afatinib. Los sujetos con insuficiencia renal moderada ( $n=8$ ; FG 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, según la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD, por sus siglas en inglés]) tuvieron una exposición del 101 % ( $C_{máx}$ ) y del 122 % ( $AUC_{0-tz}$ ) en comparación a los pacientes sanos. Los sujetos con insuficiencia renal grave ( $n=8$ ; FG 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, según la fórmula MDRD) tuvieron una exposición del 122 % ( $C_{máx}$ ) y del 150 % ( $AUC_{0-tz}$ ) en comparación a los pacientes sanos. Sobre la base de este ensayo y el análisis farmacocinético poblacional de los datos derivados de los ensayos clínicos en varios tipos de tumores, se concluye que los ajustes de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (FG 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o grave (FG 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) no es necesaria, pero los pacientes con insuficiencia renal grave debe controlarse (ver "Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales" a continuación y "Posología y forma de administración"). Afatinib no se ha estudiado en pacientes con FG <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o en diálisis.

#### **Insuficiencia hepática**

Afatinib se elimina principalmente por excreción biliar/fecal. Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) tuvieron una exposición similar en comparación con los voluntarios sanos después de una dosis única de 50 mg de Afatinib. Esto es consistente con los datos de farmacocinética poblacional derivados de ensayos clínicos en varios tipos de tumores (consulte "Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales" a continuación). No parece necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética de Afatinib en sujetos con disfunción hepática grave (Child Pugh C) (ver "Advertencias y precauciones especiales para su uso").


#### **Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales**

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 927 pacientes con cáncer (764 con NSCLC) que recibieron monoterapia con Afatinib. No se consideró necesario ajustar la dosis inicial para ninguna de las siguientes co-variables analizadas.

#### **Edad**

No se pudo observar un impacto significativo de la edad (rango: 28 años - 87 años) en la farmacocinética de Afatinib.

#### **Peso corporal**

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

La exposición plasmática ( $AUC_{T,ss}$ ) aumentó un 26 % para un paciente de 42 kg (percentil 2,5) y disminuyó un 22 % para un paciente de 95 kg (percentil 97,5) en relación con un paciente que pesaba 62 kg (peso corporal medio de los pacientes) en la población general de pacientes.

#### Género

Las pacientes femeninas tuvieron una exposición plasmática ( $AUC_{T,ss}$ , corregida por peso corporal) un 15 % más alta que los pacientes masculinos.

#### Raza

La raza no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Afatinib según un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó pacientes de grupos raciales asiáticos, blancos y negros. Los datos sobre los grupos raciales negros fueron limitados.

#### Insuficiencia renal

La exposición a Afatinib aumentó moderadamente con la reducción del aclaramiento de creatinina (CrCL, calculado según Cockcroft Gault), es decir, para un paciente con un CrCL de 60 mL/min o 30 mL/min, la exposición ( $AUC_{T,ss}$ ) a Afatinib aumentó en un 13 % y 42 %, respectivamente, y disminuyó en un 6 % y 20 % para un paciente con CrCL de 90 mL/min o 120 mL/min, respectivamente, en comparación con un paciente con CrCL de 79 mL/min (mediana de CrCL de pacientes en la población total de pacientes analizada).

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada identificada por pruebas hepáticas anormales no se correlacionaron con ningún cambio significativo en la exposición a Afatinib. Hubo datos limitados disponibles para la insuficiencia hepática moderada y grave.

#### Otras características del paciente/factores intrínsecos

Otras características del paciente/factores intrínsecos que se encontraron con un impacto significativo en la exposición a Afatinib fueron: puntuación del rendimiento ECOG, niveles de lactato deshidrogenasa, niveles de fosfatasa alcalina y proteína total. Las consecuencias del efecto individual de estas co-variables no se consideraron clínicamente relevantes. Los antecedentes de tabaquismo, el consumo de alcohol (datos limitados) o la presencia de metástasis hepáticas no tuvieron un impacto significativo en la farmacocinética de Afatinib.

#### Otra información sobre interacciones fármaco-fármaco


##### *Interacciones con los sistemas de transporte de captación de fármacos*

Los datos *in vitro* indicaron que las interacciones farmacológicas con Afatinib debido a la inhibición de los transportadores OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y OCT3 son considerados improbables.

##### *Interacciones con las enzimas del Citocromo P450 (CYP)*

En humanos se encontró 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 FMO3 y la N-desmetilación dependiente de CYP3A4 fue demasiado baja para ser detectada cuantitativamente. Afatinib no es un



 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>	
	<b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

inhibidor ni un inductor de las enzimas CYP. Por lo tanto, es poco probable que este medicamento interactúe con otros medicamentos que modulan o son metabolizados por las enzimas CYP.

*Efecto de la inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) sobre Afatinib*  
Los datos *in vitro* indicaron que las interacciones farmacológicas con Afatinib debidas a la inhibición de UGT1A1 se consideran improbables.

### **DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD**

La administración oral de dosis únicas a ratones y ratas indicó un potencial tóxico agudo bajo de Afatinib. En estudios de dosis orales repetidas de hasta 26 semanas en ratas o 52 semanas en cerdos pequeños, los efectos principales se observaron en la piel (cambios dérmicos, atrofia epitelial y foliculitis en ratas), el tracto gastrointestinal (diarrea, erosiones en el estómago, atrofia en ratas y cerdos pequeños) y los riñones (necrosis papilar en ratas). Dependiendo del hallazgo, estos cambios ocurrieron en exposiciones por debajo, en el rango o por encima de los niveles clínicamente relevantes. Además, en varios órganos se observó atrofia del epitelio mediada farmacodinámicamente en ambas especies.

#### Toxicidad para la reproducción

Según el mecanismo de acción, todos los medicamentos dirigidos a EGFR, incluido Afatinib, tienen el potencial de causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embrionario realizados con Afatinib no revelaron indicios de teratogenicidad. La respectiva exposición sistémica total (AUC) estaba ligeramente por encima (2,2 veces en ratas) o menos (0,3 veces en conejos) en comparación con los niveles en pacientes.

El Afatinib radiomarcado administrado por vía oral a ratas el día 11 de lactancia se excretó en la leche materna de las madres.

Un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra hasta la dosis máxima tolerada no reveló un impacto significativo en la fertilidad. La exposición sistémica total (AUC<sub>0-24</sub>) en ratas macho y hembra estuvo en el rango o menor que la observada en pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente).

Un estudio en ratas hasta las dosis máximas toleradas no reveló un impacto significativo en el desarrollo pre y posnatal. La exposición sistémica total más alta (AUC<sub>0-24</sub>) en ratas hembra fue menor que la observada en pacientes (0,23 veces).

#### Fototoxicidad

Una prueba 3T3 *in vitro* mostró que Afatinib puede tener potencial de fototoxicidad.


#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Afatinib.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con TAMIL® debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el uso de terapias antitumorales.

El estado de mutación del EGFR debe ser establecido antes de iniciar la terapia con TAMIL® (ver "Advertencias y precauciones especiales para su uso").

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

## Posología

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

Este medicamento debe tomarse sin comida. No se debe consumir comida por al menos 3 horas antes y al menos 1 hora después de haber tomado el medicamento (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Propiedades farmacocinéticas”).

El tratamiento con TAMIL® debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el tratamiento ya no sea tolerado por el paciente (ver debajo la Tabla 1).

### Aumento de las dosis

Se debe considerar aumentar la dosis a un máximo de 50 mg/día en pacientes que toleran una dosis inicial de 40 mg/día (por ejemplo, ausencia de diarrea, rash cutáneo, estomatitis, y otras reacciones adversas con CTCAE grado > 1) durante el primer ciclo de tratamiento (21 días en casos de NSCLC con mutación positiva del EGFR y 28 días para NSCLC escamosa). La dosis no se debe aumentar en ningún paciente que haya tenido una reducción de dosis previa. La dosis diaria máxima es de 50 mg.

### Ajuste de dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas sintomáticas (por ejemplo, diarrea severa/persistente o reacciones adversas relacionadas con la piel) podrían ser resueltas con la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con Afatinib tal como está indicado en la Tabla 7 (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso” y “Reacciones adversas”).

**Tabla 7 Información para el ajuste de dosis para reacciones adversas**

<b>Reacciones adversas en CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dosis recomendada</b>	
Grado 1 o Grado 2	No se interrumpe <sup>b</sup>	No se ajusta la dosis
Grado 2 (prolongado <sup>c</sup> o intolerable) o Grado ≥ 3	Interrumpir hasta grado 0/1 <sup>b</sup>	Reanudar con reducción de dosis de 10 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Criterios terminológicos comunes del NCI para eventos adversos


<sup>b</sup> En caso de diarrea, se debe tomar inmediatamente medicamentos antidiarreicos (como loperamida) y continuarlos mientras persista la misma hasta que cesen las deposiciones diarreicas.

<sup>c</sup> Diarrea > 48 horas y/o > 7 días de rash cutáneo.

<sup>d</sup> Si el paciente no tolera 20 mg/día, se debe considerar la discontinuación permanente de Afatinib

Se debe tener en cuenta a la enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) si el paciente desarrolla síntomas respiratorios agudos o que empeoran, en dicho caso el tratamiento se debe interrumpir y evaluarlo. Si se diagnostica ILD, TAMIL® debe discontinuarse e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

### Olvido de dosis

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

Si se olvida de tomar una dosis, debe tomársela ese mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, si la próxima dosis debe tomarse dentro de las 8 horas, entonces se debe saltar la dosis olvidada y no tomarla.

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

Si se requiere tomar inhibidores de P-gp, se deben administrar usando la dosis de inicio, por ejemplo, la dosis de los inhibidores de P-gp debe tomarse tan lejos como se pueda de la dosis de TAMIL®. Esto significa preferentemente 6 horas (para la toma de 2 veces al día de inhibidores de P-gp) o 12 horas (para la toma de 1 vez al día de inhibidores de P-gp) lejos de TAMIL® (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### **Poblaciones especiales**

##### Pacientes con insuficiencia renal

Se encontró aumentada la exposición para Afatinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (ver Farmacocinética). No se requieren ajustes en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (FG 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o severa (FG 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Se debe monitorear a aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (FG 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y ajustar la dosis de Afatinib si no es bien tolerada.

No se recomienda el tratamiento con Afatinib en pacientes con FG <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o en diálisis.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición para Afatinib no se encuentra significativamente afectada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) (ver “Propiedades farmacocinéticas”). No se requiere ajustes de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). No se recomienda el tratamiento en este tipo de población (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

##### Población pediátrica

Afatinib no ha sido utilizado en población pediátrica con NSCLC indicada. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con este medicamento a niños y adolescentes.


#### **Forma de administración**

Este medicamento está indicado para su uso vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Si los comprimidos no pueden tragarse enteros, estos pueden disolverse en 100 mL de agua sin gas. No se puede utilizar ningún otro tipo de líquido. El comprimido debe colocarse en el agua sin romperse, y moverlo ocasionalmente por hasta 15 minutos hasta que se disuelva en partículas muy pequeñas. La dispersión se debe consumir inmediatamente. Se debe enjuagar el vaso con aproximadamente 100 mL de agua la cual también debe consumirse. La dispersión también se puede administrar mediante una sonda gástrica.

#### **Contraindicaciones**

La hipersensibilidad a Afatinib o a algunos de los excipientes.

#### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

### Evaluación del estado de la mutación EGFR

Al evaluar el estado de mutación de EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar determinaciones de falsos negativos o falsos positivos.

### Diarrea

Se han reportado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, durante el tratamiento con Afatinib (ver “Reacciones adversas”). La diarrea puede ocasionar deshidratación con o sin insuficiencia renal, la cual ha terminado en raros casos en resolución fatal. En general la diarrea suele ocurrir dentro de las 2 semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 suele ocurrir más frecuentemente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento.

Es importante un manejo proactivo de la diarrea que incluye una adecuada hidratación combinada con medicamentos antidiarreicos especialmente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento y debe iniciarse al primer síntoma de diarrea. Se deben utilizar medicamentos antidiarreicos (por ej. Loperamida) y si es necesario se puede aumentar la dosis al máximo recomendado. Los medicamentos antidiarreicos deben estar fácilmente disponibles para los pacientes de manera tal que el tratamiento pueda iniciarse al primer síntoma de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones diarreicas cesen por 12 horas. Los pacientes con diarrea severa pueden requerir la interrupción y reducción de dosis o la discontinuación del tratamiento con Afatinib (ver “Posología y forma de administración”). Los pacientes con deshidratación pueden llegar a requerir la administración de electrolitos y fluidos vía intravenosa.

### Reacciones adversas cutáneas


Se han reportado casos de rush/acné en pacientes tratados con este medicamento (ver “Reacciones adversas”). En general, pueden ocurrir manifestaciones cutáneas como eritemas leves o moderados y rush acneiforme en áreas que son expuestas al sol, o incluso empeorar. Para pacientes expuestos al sol, se aconseja el uso de ropa con protección, y de protector solar. La intervención temprana de reacciones dermatológicas (como emolientes, antibióticos) pueden facilitar la continuación del tratamiento con Afatinib.

Los pacientes con reacciones adversas severas pueden requerir también la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de dosis (ver “Posología y forma de administración”), intervenciones terapéuticas adicionales, y acudir a especialistas que sean expertos en el manejo de dichos efectos dermatológicos.

Se han reportado casos de condiciones cutáneas exfoliativas y ampollas incluyendo casos raros que sugieren el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El tratamiento con este medicamento debe ser interrumpido o discontinuado si el paciente desarrolla condiciones cutáneas exfoliativas y ampollas (ver “Reacciones adversas”).

### Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente

Se ha visto alta exposición para Afatinib en pacientes femeninos, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Esto puede significar un alto riesgo de desarrollar reacciones adversas en particular diarrea, rush/acné y estomatitis. Se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes con dichos factores de riesgo.

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

#### Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Ha habido reportes de reacciones adversas de ILD o similar a ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían Afatinib para el tratamiento de NSCLC. Se reportaron reacciones adversas similares a ILD en el 0,7 % de pacientes tratados con Afatinib mediante ensayos clínicos (incluyendo el 0,5 % de pacientes con CTCAE Grado  $\geq 3$  con reacciones adversas similares a ILD).

No se han estudiado pacientes con un historial de ILD.

Debe realizarse una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con síntomas pulmonares de comienzo agudo y/o de empeoramiento inexplicable (disnea, tos, fiebre) con el fin de descartar ILD. El tratamiento con este medicamento debe interrumpirse e investigarse dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, se debe discontinuar permanentemente Afatinib e iniciar un tratamiento apropiado según sea necesario (ver "Posología y forma de administración").

#### Insuficiencia hepática severa


Se ha reportado insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, durante el tratamiento con este medicamento en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, ha habido factores confusos como enfermedad hepática preexistente y/o comorbilidades asociadas con progresión de malignidad subyacente. Se recomienda la evaluación periódica de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática preexistente. En ensayos fundamentales de Grado 3 se observaron aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa en el 2,4 % (Estudio clínico 1) y 1,6 % (Estudio clínico 2) de pacientes con pruebas hepáticas basales normales tratados con dosis de 40 mg/día. En el Estudio clínico 1 Grado 3 los aumentos de ALT/AST fueron 3,5 veces más en pacientes con pruebas hepáticas basales anormales. No hubo elevaciones Grado 3 ALT/AST en pacientes con pruebas hepáticas basales anormales en el Estudio clínico 2 (ver "Reacciones adversas"). Se puede llegar a requerir la interrupción de la dosis en pacientes que hayan experimentado un desmejoramiento de la función hepática (ver "Posología y forma de administración"). El tratamiento debe discontinuarse en pacientes que desarrollen insuficiencia hepática severa mientras estén tomando Afatinib.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han reportado perforaciones gastrointestinales, incluyendo casos fatales, durante el tratamiento con Afatinib en el 0,2 % de pacientes en todos los ensayos clínicos controlados aleatorios. En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal se ha asociado con otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicaciones concomitantes como corticoesteroides, AINEs, o agentes anti-angiogénicos, un historial subyacente de ulceraciones gastrointestinales, enfermedad diverticular subyacente, la edad, o metástasis intestinal en los sitios de perforación. El tratamiento debe ser discontinuado permanentemente en pacientes que hayan desarrollado perforación gastrointestinal mientras estén tomando Afatinib.

#### Queratitis



 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b>  <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

Se debe acudir lo más rápido posible a un especialista oftalmólogo si surgen síntomas de manera aguda o que empeoran como inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad, visión borrosa, dolor de ojos y/u ojos rojos. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento debe interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser considerados cuidadosamente. Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes con un historial de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis o ulceraciones (ver “Reacciones adversas”).

#### Función ventricular izquierda

Se ha asociado la disfunción ventricular izquierda con la inhibición de HER2. En base al ensayo clínico disponible no hay sugerencia de que este medicamento ocasione reacciones adversas en la contractilidad cardíaca. Sin embargo, este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con eyección de fracción ventricular izquierda anormal (LVEF, por sus siglas en inglés) o en aquellos con historial cardíaco importante. En pacientes con factores de riesgo cardíacos y en aquellos con condiciones que pueden afectar el LVEF, se debe considerar el monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación del LVEF basales y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar el monitoreo cardíaco incluyendo la evaluación de LVEF.

En pacientes con la fracción de eyección por debajo del límite normal de la institución, se debe considerar la consulta cardíaca tan pronto como se interrumpa o se discontinue el tratamiento.

#### Interacciones con la glicoproteína P (P-gp)

El tratamiento concomitante con inductores fuertes de la P-gp podrían inducir a una exposición reducida para Afatinib (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con condiciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.


### **PRECAUCIONES**

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Interacciones con sistemas de transporte de drogas

Efectos sobre Afatinib de los inhibidores P-gp e inhibidores de la proteína resistente de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés)

Estudios *in vitro* han demostrado que Afatinib es un sustrato de P-gp y BCRP. Cuando se administró Ritonavir (200 mg dos veces al día durante 3 días), un potente inhibidor de la P-gp y la BCRP, 1 hora antes de la dosis única de 20 mg de Afatinib, la exposición para Afatinib aumentó un 48 % (área bajo la curva (AUC<sub>0-∞</sub>)) y un 39 % (máxima concentración en plasma (C<sub>máx</sub>)). En contraste, cuando Ritonavir fue administrado en simultáneo o 6 horas después de 40 mg de Afatinib, la biodisponibilidad relativa de Afatinib fue del 119 % (AUC<sub>0-∞</sub>) y del 104 % (C<sub>máx</sub>) y 111 % (AUC<sub>0-∞</sub>) y 105 % (C<sub>máx</sub>), respectivamente. Por ende, se recomienda administrar inhibidores P-gp (incluyendo

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

entre otros, Ritonavir, Ciclosporina A, Ketoconazol, Itraconazol, Eritromicina, Verapamil, Quinidina, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir, y Amiodarona) utilizando la dosis de inicio, preferiblemente 6 horas o 12 horas lejos de Afatinib (ver “Posología y forma de administración”).

#### *Efectos de inductores P-gp sobre Afatinib*

El tratamiento previo con Rifampicina (600 mg una vez al día por 7 días), un potente inductor de P-gp, redujo la exposición en plasma para Afatinib al 34 % (AUC<sub>0-∞</sub>) y al 22 % (C<sub>max</sub>) luego de la administración de una dosis única de 40 mg de Afatinib. Inductores fuertes de P-gp (incluyendo entre otros, Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) puede disminuir la exposición para Afatinib (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

#### *Efectos de Afatinib sobre sustratos de P-gp*

En base a datos *in vitro*, Afatinib es un inhibidor moderado de P-gp. Sin embargo, en base a datos clínicos se considera improbable que el tratamiento con Afatinib genere cambios en la concentración de plasma de otros sustratos de P-gp.

#### *Interacciones con BCRP*

Estudios *in vitro* indicaron que Afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP. Afatinib puede aumentar la biodisponibilidad de sustratos BCRP que se administran vía oral (incluyendo entre otros, Rosuvastatina, Sulfasalazina).

#### *Efecto de la comida sobre Afatinib*

La co-administración de una comida rica en grasas con Afatinib resultó en una disminución importante de la exposición sobre Afatinib de alrededor del 50 % en cuanto al C<sub>max</sub> y un 39 % en cuanto a AUC<sub>0-∞</sub>. Este medicamento debe administrarse sin comida (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”).

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### Mujeres en edad fértil


Como medida de precaución, las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas sobre evitar quedar embarazadas mientras estén bajo tratamiento con Afatinib. Deben utilizarse adecuados métodos anticonceptivos durante el tratamiento y por al menos 1 mes después de la última dosis.

### Embarazo

Mecánicamente, todos los medicamentos dirigidos al EGFR tienen el potencial de causar daño fetal.

Estudios en animales con Afatinib no indicaron efectos de daño fetal directo o indirecto con respecto a la toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Los estudios en animales no han demostrado signos de teratogenicidad hasta niveles de dosis letales para las madres inclusive. Los efectos adversos se limitaron a los niveles de dosis tóxicas. Sin embargo, las exposiciones sistémicas logradas en animales estaban en un rango similar o por debajo de los niveles observados en los pacientes (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

No hay información o la misma es limitada sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. El riesgo en humanos es desconocido. Si se utiliza durante el embarazo

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

o si la paciente queda embarazada mientras o después de recibir TAMIL®, la paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

La información farmacocinética disponible en animales ha demostrado la excreción de Afatinib en la leche (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). En base a esto, es probable que Afatinib se excrete en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Las madres deben ser aconsejadas sobre suspender la lactancia mientras estén recibiendo este medicamento.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con Afatinib. Los datos de toxicología no clínica disponibles han mostrado efectos sobre los órganos reproductores a dosis más altas. Por ende, no se puede excluir el efecto adverso de este medicamento sobre la fertilidad humana.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS**

TAMIL® posee mínima influencia en la habilidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el tratamiento, se han reportado en algunos pacientes reacciones adversas oculares (conjuntivitis, ojo seco, queratitis) (ver “Reacciones adversas”) las cuales pueden afectar la habilidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los tipos de reacciones adversas (ADRs, por sus siglas en inglés) fueron generalmente asociados con la forma de acción de los inhibidores del EGFR de Afatinib. El resumen de todas las ADRs se muestra en la Tabla 2. Las ADRs más frecuentes fueron diarrea y reacciones adversas cutáneas (ver Advertencias y precauciones especiales para su uso) así como también estomatitis y paroniquia (ver también la Tabla 3, 4 y 5).

En general, la reducción de la dosis (ver Advertencias y precauciones especiales para su uso) condujo a una menor frecuencia de reacciones adversas comunes.

En pacientes tratados con una dosis al día de Afatinib de 40 mg, las reducciones de las dosis debido a ADRs ocurrieron en un 57 % de pacientes en el Estudio Clínico 1 y en un 25 % de los pacientes en el Estudio Clínico 2.


La discontinuación debido a ADRs como diarrea y rush/acné fue del 1,3 % y 0 % en el Estudio Clínico 1 y 3,8 % y 2,0 % en el Estudio Clínico 2, respectivamente.

Las reacciones adversas similares a ILD se reportaron en el 0,7 % de pacientes tratados con Afatinib. Se reportaron casos de condiciones cutáneas exfoliativas y ampollas incluyendo casos raros que sugieren el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica a pesar de que en esos casos existían etiologías alternativas potenciales (ver sección 4.4).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 8 resume las frecuencias de ADRs de todos los ensayos NSCLC y de la experiencia post-comercialización con dosis diarias de Afatinib de 40 mg o 50 mg como monoterapia. Los siguientes términos se utilizan para clasificar las ADRs según frecuencia: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ );




 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>		<b>Proyecto de prospecto</b>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>		

raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 8 Resumen de las ADRs por categoría de frecuencia**

<b>Sistema del organismo</b>	<b>Muy común</b>	<b>Común</b>	<b>No común</b>	<b>Raro</b>
Infecciones e infestaciones	Paroniquia <sup>1</sup>	Cistitis		
Desórdenes metabólicos y de nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación Hipokalemia		
Desórdenes del Sistema nervioso		Disgeusia		
Desórdenes oculares		Conjuntivitis Ojo seco	Queratitis	
Desórdenes mediastínicos, respiratorios y torácicos	Epistaxis	Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial	
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea Estomatitis <sup>2</sup> Náuseas Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis Perforación gastrointestinal	
Desórdenes hepatobiliares		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rush <sup>3</sup> Dermatitis acneiforme <sup>4</sup> Prurito <sup>5</sup> Piel seca <sup>6</sup>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Desórdenes de uñas <sup>8</sup>		Síndrome de Stevens-Johnson <sup>7</sup> Necrólisis epidérmica tóxica <sup>7</sup>
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Desórdenes renales y urinarios		Insuficiencia renal/ Falla renal		
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Pirexia		
Investigaciones		Disminución del peso		

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>			<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>			

- <sup>1</sup> Incluye Paroniquia, Infección de uñas, Infección del lecho ungueal  
<sup>2</sup> Incluye Estomatitis, Estomatitis aftosa, Inflamación de la mucosa, Ulceración de boca, Erosión de la mucosa oral, Erosión de la mucosa, Ulceración de la mucosa  
<sup>3</sup> Incluye grupo de términos preferentes de erupción  
<sup>4</sup> Incluye Acné, Acné pustular, Dermatitis acneiforme  
<sup>5</sup> Incluye Prurito, Prurito generalizado  
<sup>6</sup> Incluye piel seca, Piel agrietada  
<sup>7</sup> En base a la experiencia post-comercialización  
<sup>8</sup> Incluye desórdenes de uñas, onicomicosis, toxicidad de uñas, Onicoclasia, uñas encarnadas, picaduras de uñas, Onicomadesis, Decoloración de uñas, Distrofia de uñas, Surco de uñas, y Onicogrifosis


#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las ADRs muy comunes en pacientes tratados con Afatinib que ocurren en al menos el 10 % de pacientes en el ensayo Estudio Clínico 1 y Estudio Clínico 3 están resumidas en las tablas 9 y 10 del Grado de Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC, por sus siglas en inglés).

**Tabla 9 ADRs muy comunes en el Estudio Clínico 1**

Grados según NCI-CTC	Afatinib (40 mg/día) N = 229			Pemetrexed / Cisplatino N = 111		
	Ningún grado	3	4	Ningún grado	3	4
Términos según MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia <sup>1</sup>	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Desórdenes metabólicos y de nutrición</i>						
Apetito disminuido	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Desórdenes mediastínicos, respiratorios y torácicos</i>						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>						
Diarrea	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Estomatitis <sup>2</sup>	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>						
Rush <sup>3</sup>	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatitis acneiforme <sup>4</sup>	34,9	2,6	0	0	0	0
Piel seca <sup>5</sup>	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurito <sup>6</sup>	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Investigaciones</i>						
Descenso de peso corporal	10,5	0	0	0,9	0	0

- <sup>1</sup> Incluye Paroniquia, Infección de uñas, Infección del lecho ungueal  
<sup>2</sup> Incluye Estomatitis, Estomatitis aftosa, Inflamación de la mucosa, Ulceración de boca, Erosión de la mucosa oral, Erosión de la mucosa, Ulceración de la mucosa  
<sup>3</sup> Incluye grupo de términos preferentes de erupción  
<sup>4</sup> Incluye Acné, Acné pustular, Dermatitis acneiforme  
<sup>5</sup> Incluye piel seca, Piel agrietada  
<sup>6</sup> Incluye Prurito, Prurito generalizado

 ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>			<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>			

**Tabla 10 ADRs muy comunes en el Estudio Clínico 3**

Grados según NCI-CTC	Afatinib (40 mg/día) N = 160			Gefitinib N = 159		
	Ningún grado	3	4	Ningún grado	3	4
Términos según MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia <sup>1</sup>	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistitis <sup>2</sup>	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Desordenes metabólicos y de nutrición</i>						
Apetito disminuido	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipokalemia <sup>3</sup>	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Desordenes mediastínicos, respiratorios y torácicos</i>						
Rinorrea <sup>4</sup>	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Desordenes gastrointestinales</i>						
Diarrea	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Estomatitis <sup>2</sup>	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>Desordenes hepatobiliares</i>						
Alanina aminotransferasa elevada	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Rush <sup>6</sup>	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Piel seca	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurito <sup>7</sup>	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatitis acneiforme <sup>8</sup>	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Desordenes generales y condicionales del sitio de administración</i>						
Pirexia	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Investigaciones</i>						
Descenso de peso corporal	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

<sup>1</sup> Incluye Paroniquia, Infección de uñas, Infección del lecho ungueal

<sup>2</sup> Incluye Cistitis, infección del tracto urinario

<sup>3</sup> Incluye Hipokalemia, descenso de niveles séricos de potasio

<sup>4</sup> Incluye Rinorrea, inflamación nasal

<sup>5</sup> Incluye Estomatitis, Estomatitis aftosa, Inflamación de la mucosa, Ulceración de boca, Erosión de la mucosa


<sup>6</sup> Incluye grupo de términos preferentes de erupción

<sup>7</sup> Incluye Prurito, Prurito generalizado

<sup>8</sup> Incluye Dermatitis acneiforme, Acné

#### Anomalías en las pruebas de función hepática

Se observaron anomalías en la prueba de función hepática (incluyendo elevaciones de ALT y AST) en pacientes que reciben Afatinib 40 mg. Estas elevaciones fueron

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>			<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>			

principalmente transitorias y no requirieron de la discontinuación del medicamento. Grado 2 (ocurrieron elevaciones de ALT > 2,5 hasta 5,0 veces superior del límite normal (ULN, por sus siglas en inglés)) en < 8 % de pacientes tratados con este medicamento. Grado 3 (ocurrieron elevaciones de > 5,0 hasta 20,0 veces del ULN) en < 4 % de pacientes tratados con Afatinib (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Las ADRs muy comunes en pacientes tratados con Afatinib que ocurren en al menos el 10 % de pacientes en el Estudio Clínico 2 están resumidas en la tabla 11 del Grado de Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC, por sus siglas en inglés).

**Tabla 11 ADRs muy comunes en el Estudio Clínico 2\***

Grados según NCI-CTC	Afatinib (40 mg/día) N = 392			Erlotinib N = 359		
	Ningún grado	3	4	Ningún grado	3	4
Términos según MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Paroniquia <sup>1</sup>	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Desordenes metabólicos y de nutrición</i>						
Apetito disminuido	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Desordenes gastrointestinales</i>						
Diarrea	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Estomatitis <sup>2</sup>	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>						
Rush <sup>3</sup>	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatitis acneiforme <sup>4</sup>	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

\* Notificación de la frecuencia de pacientes con todas las reacciones adversas de casualidad

1 Incluye Paroniquia, Infección de uñas, Infección del lecho ungueal

2 Incluye Estomatitis, Estomatitis aftosa, Inflamación de la mucosa, Ulceración de boca, Erosión de la mucosa oral, Erosión de la mucosa, Ulceración de la mucosa


3 Incluye grupo de términos preferentes de erupción

4 Incluye Acné, Acné pustular, dermatitis acneiforme

### **Anormalidades en la prueba de función hepática**

Se observaron anomalías en la prueba de función hepática (incluyendo elevaciones de ALT y AST) en pacientes que recibían Afatinib 40 mg. Estas elevaciones fueron principalmente transitorias y no requirieron de discontinuación. Elevaciones de ALT Grado 2 ocurrieron en el 1 % y elevaciones de Grado 3 ocurrieron en el 0,8 % de pacientes tratados con Afatinib (ver “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede 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 al 0800-333-1234.”***

***“ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES”.***

## **SOBREDOSIS**

### **Síntomas**

La dosis máxima de Afatinib que se estudió en un número limitado de pacientes en un ensayo clínico de Fase I fue de 160 mg una vez al día durante 3 días y de 100 mg una vez al día por 2 semanas. Las reacciones adversas observadas para esas dosis fueron principalmente dermatológicas (rush/acné) y eventos gastrointestinales (especialmente diarrea). La sobredosis de 2 adolescentes sanos consistió en la ingesta de 360 mg cada uno de Afatinib (como parte de una ingesta de drogas combinadas) fue asociada con efectos adversos como náuseas, vómitos, astenia, mareo, cefalea, dolor abdominal y amilasa elevada (< 1,5 veces de su valor normal). Ambos individuos se recuperaron de aquellos efectos adversos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

**Hospital Posadas.** Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

**Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”.** Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

**Hospital de Agudos “J. A. Fernández”.** División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

**Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”.** Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

## **PRESENTACIONES**


TAMIL® 20 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color blanco.

TAMIL® 30 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color amarillo.

TAMIL® 40 mg: Estuche conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de color azul.

## **Conservación**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p><b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b></p>	<p><b>Proyecto de prospecto</b></p>
	<p><b>TAMIL</b></p> <p><b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b></p>	

**TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**


Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Última revisión: Noviembre 2023.

Firmado digitalmente por: **GOSIAS**  
**Silvina Ariel**  
Fecha y hora: 04.01.2024 11:29:29



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**TAMIL**  
**AFATINIB 20 mg**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**

Lote:


Vencimiento:

Rev. Julio 2022

  
 GOSIS Silvana Ana  
 CUIL 27179981322

  
 CASAIS Fernando Ariel  
 CUIL 20270857494

  
 BISIO Nelida  
 Agustina  
 CUIL 27117706090

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**TAMIL**  
**AFATINIB 30 mg**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**

Lote:

Vencimiento:

Rev. Julio 2022



GOSIS Silvana Ana  
CUIL 27179981322




CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**TAMIL**  
**AFATINIB 40 mg**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**

Lote:


Vencimiento:

Rev. Julio 2022

  
GOSIS Silvana Ana  
CUIL 27179981322

  
CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494

 BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

### PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**TAMIL**  
**AFATINIB 20 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Afatinib (como dimaleato)\* 20,00 mg.  
Excipientes: Lactosa monohidrato 117,30 mg; Celulosa microcristalina 40,14 mg; Crospovidona 8,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 2,40 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,50 mg; Polietilenglicol 4000 1,22 mg; Talco 0,88 mg.

\*Equivalentes a 29,56 mg de Afatinib dimaleato.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:** Ver prospecto adjunto.

**Vía administración:** Oral.

**Contenido:** 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)  
Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Julio 2022




GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>TAMIL</b> <b>20, 30 y 40 mg, comprimidos recubiertos</b>	

### PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**TAMIL**  
**AFATINIB 30 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Afatinib (como dimaleato)\* 30,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 175,95 mg; Celulosa microcristalina 60,21 mg; Crospovidona 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,00 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 3,60 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 1,89 mg; Polietilenglicol 4000 1,82 mg; Talco 1,33 mg; Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI 19140:1) 0,18 mg; Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 0,18 mg.

\*Equivalentes a 44,34 mg de Afatinib dimaleato.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:** Ver prospecto adjunto.

**Vía administración:** Oral.

**Contenido:** 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)  
Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Julio 2022



GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

9 de febrero de 2024

## DISPOSICIÓN N° 798

### CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

### CERTIFICADO N° 60068

### TROQUELES

### EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000729-22-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
AFATINIB 20 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 29,56 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676739
AFATINIB 30 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 44,34 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676742
AFATINIB 40 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 59,12 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676755



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

## DISPOSICIÓN N° 798

## ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60068**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TAMIL

Nombre Genérico (IFA/s): AFATINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
AFATINIB 20 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 29,56 mg

<b>Excipiente (s)</b>
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 117,3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 40,14 mg NÚCLEO 1
TALCO 0,88 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 1,22 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,4 mg CUBIERTA 1
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,5 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EB03

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa (TKI, por sus siglas en inglés).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TAMIL® como monoterapia es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: \*Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado (sin tratamiento previo) o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) \*NSCLC localmente avanzado o con metástasis de histología escamosa que progresa durante o después de la quimioterapia basada en platino.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TAMIL

Nombre Genérico (IFA/s): AFATINIB

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

AFATINIB 30 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 44,34 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO 1 CROSPROVIDONA 12 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 175,95 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 60,21 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg NÚCLEO 1 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,89 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 4000 1,82 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,18 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 3,6 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,33 mg CUBIERTA 1 COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA, LACA ALUMINICA (CI 19140:1) 0,18 mg CUBIERTA 1
---

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER CON 7

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EB03

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa (TKI, por sus siglas en inglés).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TAMIL® como monoterapia es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: \*Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado (sin tratamiento previo) o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) \*NSCLC localmente avanzado o con metástasis de histología escamosa que progresa durante o después de la quimioterapia basada en platino.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TAMIL

Nombre Genérico (IFA/s): AFATINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

AFATINIB 40 mg COMO AFATINIB DIMALEATO 59,12 mg

**Excipiente (s)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

CROSPROVIDONA 16 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 80,28 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 234,6 mg NÚCLEO 1  
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,36 mg CUBIERTA 1  
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,54 mg CUBIERTA 1  
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 1,1 mg CUBIERTA 1  
TALCO 1,78 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 4000 2,42 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 4,8 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EB03

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa (TKI, por sus siglas en inglés).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TAMIL® como monoterapia es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: \*Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado (sin tratamiento previo) o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) \*NSCLC localmente avanzado o con metástasis de histología escamosa que progresa durante o después de la quimioterapia basada en platino.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS N°2469 ESQ. URUGUAY N°3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------------------	--------	--	-----------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000729-22-7



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090