Reglicat®

Afatinib 30 mg
Afatinib 40 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de **Reglicat®** 30 mg contiene:
Principio activo: Afatinib 30 mg (equivalente a Afatinib dimaleato hidrato 45,45 mg).
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, colorante azul índigo carmín laca aluminica (CI 73015).
Cada comprimido recubierto de **Reglicat®** 40 mg contiene:
Principio activo: Afatinib 40 mg (equivalente a Afatinib dimaleato hidrato 60,59 mg).
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, colorante azul índigo carmín laca aluminica (CI 73015).
Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPEÚTICA
Antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.

INDICACIONES
Reglicat® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
- Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
- Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Código ATC: L01EB03

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

Efectos farmacodinámicos
Las vías de señalización aberrantes del ErbB desencadenadas por mutaciones del receptor, y/o por amplificación, y/o por sobreexpresión de ligandos del receptor contribuyen a la aparición de un fenotipo maligno. La mutación en el EGFR define un subtipo molecular distinto de cáncer de pulmón.
Se demostró en modelos preclínicos de enfermedad con desregulación de las vías del ErbB, que Afatinib como agente único, bloquea de manera eficaz las vías de señalización del receptor ErbB lo que inhibe el crecimiento tumoral e induce la regresión del tumor. Los tumores de CPCNP con mutaciones comunes activadoras del EGFR (Del 19, L858R) y varias mutaciones menos comunes del EGFR en el exón 18 (G719X) y en el exón 21(L861Q) son especialmente sensibles al tratamiento con Afatinib en escenarios preclínicos y clínicos. Se ha observado actividad limitada preclínica y/o clínica en tumores de CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20.
La adquisición de una mutación T790M secundaria es el principal mecanismo de resistencia adquirida a Afatinib y la dosis génica del alelo que contiene la mutación T790M se correlaciona con el grado de resistencia *in vitro*. La mutación T790M se encuentra de forma aproximada en el 50% de los tumores de los pacientes tras la progresión de la enfermedad con Afatinib, para los que los ITK del EGFR dirigidos a la mutación T790M se pueden considerar como una opción de línea de tratamiento posterior. Desde la preclínica, se han sugerido otros posibles mecanismos de resistencia a Afatinib y, desde la clínica, se ha observado la amplificación del gen MET.

Absorción
Después de la administración oral de Afatinib se observaron $C_{máx}$ de Afatinib de 2 a 5 horas después de la administración, aproximadamente. Los valores de $C_{máx}$ y $ABC_{0-\infty}$ aumentaron algo más que proporcionalmente en el intervalo de dosis entre 20 mg y 50 mg de Afatinib. La exposición sistémica a Afatinib disminuye un 50% ($C_{máx}$) y un 39 % ($ABC_{0-\infty}$) cuando se administra con una comida rica en grasas comparado con la administración en ayunas. Según datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos en estudios clínicos de diversos tipos de tumores, el ABCτ,ss disminuyó un promedio de un 26% cuando se ingirieron alimentos en las 3 horas anteriores y en la hora siguiente a la toma de Afatinib. Por lo tanto, no se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar Afatinib.

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con **Reglicat®** debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el empleo de terapias antineoplásicas.
Reglicat® es de administración oral.

Posología
La dosis recomendada de **Reglicat®** es de 40mg una vez al día en pacientes con:
- CPCNP con mutación de EGFR, que no fueron previamente tratados con ITK.
-CPCNP de histología escamosa, que han recibido previamente quimioterapia con platino.
Este medicamento se debe tomar sin alimentos. Debe administrarse lejos de las comidas. No se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar este medicamento.
Se continuará el tratamiento con Afatinib hasta que la enfermedad progrese o hasta que el paciente ya no lo tolere más (ver Tabla 1 debajo)

Escalado de dosis
Se puede considerar la posibilidad de aumentar de forma progresiva la dosis hasta un máximo de 50 mg/día de Afatinib en pacientes que toleraron la dosis inicial de 40 mg/día (es decir, sin presentar diarrea, exantema cutáneo, estomatitis y otras reacciones adversas de grado CTCAE > 1) durante el primer ciclo de tratamiento (21 días para el CPCNP positivo para la mutación del EGFR y 28 días para el CPCNP de histología escamosa). No se debe aumentar la dosis en ningún paciente al que se le ha reducido previamente la dosis.
Ajuste de la dosis por reacciones adversas
Las reacciones adversas sintomáticas (por ej. diarrea grave/persistente o reacciones adversas cutáneas) se pueden controlar de forma satisfactoria con la interrupción del tratamiento y la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento con Afatinib tal como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Información de ajuste de dosis por reacciones adversas

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

[a] Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI.
[b] En caso de diarrea, se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento con antidiarreicos (por ej. loperamida) que se continuará en caso de diarrea persistente hasta la desaparición de las deposiciones frecuentes y blandas.
[c] > 48 horas de diarrea y/o > 7 días de exantema.
[d] Si el paciente no tolera una dosis de 30 mg/día, se requerirá el cambio a marca comercial de Afatinib que disponga de concentración de a 20 mg, si no tolera 20mg de Afatinib se debe considerar la posibilidad de suspender de manera permanente el tratamiento con Afatinib.
Se debe considerar una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) si un paciente desarrolla síntomas respiratorios agudos o presenta síntomas respiratorios que empeoran, en cuyo caso se debe interrumpir el tratamiento hasta evaluar la situación. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá el tratamiento con Afatinib y se iniciará un tratamiento adecuado según sea necesario.

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

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
Se observó un aumento de la exposición a Afatinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No es necesario realizar ajustes de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve (FGe 60-89 ml/min/1,73 m^2), moderada (FGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) o grave (FGe 15-29 ml/min/1,73 m^2). Los pacientes con insuficiencia renal grave (FGe 15-29 ml/min/1,73 m^2) deben ser controlados y ajustar la dosis de Afatinib en caso de que no se tolere.
No se recomienda el tratamiento con Afatinib en pacientes con una FGe < 15 ml/min/1,73 m^2 o sometidos a diálisis.

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

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

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

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al Afatinib o a alguno de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Se sugiere elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para la evaluación del estado de mutación del EGFR de un paciente, para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.
Diarrea
Se han notificado casos de diarrea, incluido diarreas graves, durante el tratamiento con Afatinib (ver Reacciones adversas). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, lo que en casos raros ha llevado a la muerte. La diarrea apareció habitualmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento. La diarrea de grado 3 se produjo sobre todo durante las primeras 6 semanas de tratamiento.
Es importante tomar medidas terapéuticas proactivas contra la diarrea tan pronto como se presenten los primeros síntomas, incluyendo una hidratación adecuada combinada con fármacos antidiarreicos, en especial durante las primeras 6 semanas del tratamiento. Se deben administrar medicamentos antidiarreicos (por ej. loperamida) y aumentar de forma progresiva su dosis hasta la dosis máxima aprobada recomendada si es necesario. Los medicamentos antidiarreicos deben ser fácilmente accesibles para los pacientes para iniciar el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea y mantenerlo hasta el cese de la diarrea durante 12 horas. Es posible que los pacientes con diarrea grave tengan que interrumpir y disminuir la dosis o suspender el tratamiento con Afatinib (ver Posología). Los pacientes que presenten deshidratación pueden necesitar una reposición hidroelectrolítica por vía intravenosa.
Acontecimientos adversos cutáneos
Se han notificado casos de exantema/acné en pacientes tratados con este medicamento (ver Reacciones Adversas). En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada que puede aparecer o empeorar en áreas expuestas al sol. Para pacientes que se expongan al sol, se recomienda llevar ropa para protegerse y el uso de protectores solares. La intervención precoz (por ejemplo, con emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Afatinib. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, reducción de la dosis (ver Posología), intervenciones terapéuticas adicionales y la derivación a un dermatólogo experto en el tratamiento de estos efectos cutáneos.
Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, que incluyen casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento si el paciente desarrolla alteraciones dermatológicas ampollosas, vesiculares o exfoliativas graves (ver Reacciones Adversas).
Sexo femenino, peso corporal bajo e insuficiencia renal subyacente
Se ha observado una mayor exposición a Afatinib en pacientes mujeres, pacientes con bajo peso corporal y pacientes con una insuficiencia renal subyacente. Esto puede resultar en un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas, en particular diarrea, erupción/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)
Se han notificado casos de EPI o reacciones adversas parecidas a la EPI (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome del distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluidos fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Afatinib para el CPCNP. Se notificaron reacciones adversas parecidas a la EPI en un 0,7% de los pacientes tratados con Afatinib entre todos los ensayos clínicos (incluido el 0,5% de los pacientes con reacciones adversas parecidas a la EPI de grado ≥ 3 según CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.
Para descartar una posible EPI se debe evaluar de forma cuidadosa a todos los pacientes con un inicio agudo y/o un empeoramiento inexplicable de síntomas respiratorios (disnea, tos, fiebre). Se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento a la espera de los resultados de la evaluación de estos síntomas. En caso de diagnosticarse una EPI, se suspenderá de forma definitiva el tratamiento con Afatinib y se iniciará un tratamiento adecuado según sea necesario (ver Posología).
Insuficiencia hepática grave
Se han notificado casos de fallo hepático, incluidos fallecimientos, durante el tratamiento con este medicamento en menos del 1% de los pacientes. En estos pacientes, los factores de confusión incluyeron hepatopatías preexistentes y/o comorbilidades asociadas a la progresión del proceso oncológico subyacente. Se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicas en pacientes con hepatopatía preexistente. En los ensayos pivotales se han observado elevaciones de grado 3 de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) en el 2,4% (en estudio fase III en primera línea vs pemetrexed y en el 1,6 % (en estudio fase III de Afatinib como 2 línea vs erlotinib) de los pacientes con pruebas hepáticas normales a nivel basal tratados con 40 mg/día. En el estudio en primera línea vs quimioterapia las elevaciones de ALT/AST de grado 3 fueron unas 3,5 veces mayores en pacientes con pruebas hepáticas anormales a nivel basal. En el estudio de Afatinib en segunda línea antes mencionado no hubo elevaciones de ALT/AST de grado 3 en pacientes con pruebas hepáticas anormales a nivel basal (ver Reacciones Adversas). Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento en pacientes que muestran un empeoramiento de la función hepática (ver Posología). Se suspenderá de forma definitiva el tratamiento en pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave durante el tratamiento con Afatinib.
Perforaciones gastrointestinales
Se han notificado casos de perforación gastrointestinal, incluidas muertes, durante el tratamiento con Afatinib en el 0,2% de los pacientes en todos los estudios clínicos controlados aleatorizados. En la mayor parte de los casos, la perforación gastrointestinal estaba asociada a otros factores de riesgo conocidos, entre los que se incluyen los medicamentos concomitantes como, por ejemplo, los corticoesteroides, AINEs o agentes antiangiogénicos, los antecedentes de úlcera gastrointestinal, la enfermedad diverticular subyacente, la edad o las metástasis intestinales en las zonas de perforación.
En los pacientes que desarrollan una perforación gastrointestinal mientras toman Afatinib, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.
Queratitis
La aparición de síntomas como inflamación aguda o empeoramiento de la inflamación ocular, lagrimeo, fotosensiblidad, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos enrojecidos debe conllevar la derivación inmediata del paciente a un oftalmólogo. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración (ver Reacciones Adversas).
Función ventricular izquierda
Se ha relacionado la disfunción ventricular izquierda con una inhibición del HER2. De acuerdo con los datos de los estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que este medicamento cause reacciones adversas sobre la contractilidad cardiaca. Sin embargo, este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda alterada (FEVI) o en pacientes con antecedentes de cardiopatía significativa. En pacientes con factores de riesgo cardiacos y pacientes con enfermedades que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización de la función cardiaca, incluyendo una evaluación de la FEVI en el momento basal y durante el tratamiento. En los pacientes que presentan signos y síntomas cardiacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardiaca que incluya la evaluación de la FEVI.
En pacientes con una fracción de eyección inferior al límite considerado normal para la institución, se debe solicitar una consulta a cardiología y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento.
Interacciones con la glicoproteína P (gp-P)
El tratamiento concomitante con inductores potentes de la gp-P puede disminuir la exposición a Afatinib (ver Interacciones).
Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Interacciones
Efectos de los inhibidores de la gp-P y de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sobre Afatinib
Estudios *in vitro* han demostrado que Afatinib es un sustrato de la gp-P y de la BCRP. Al administrar el inhibidor potente de la gp-P y la BCRP, ritonavir (200 mg dos veces al día durante 3 días), 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de Afatinib, la exposición a Afatinib aumentó un 48% (área bajo la curva ($ABC_{0-\infty}$) y un 39% (concentración plasmática máxima ($C_{máx}$). En cambio, cuando se administró ritonavir de forma simultánea o 6 horas después de una dosis de 40 mg de Afatinib, la biodisponibilidad relativa de Afatinib fue de un 119% ($ABC_{0-\infty}$) y un 104% ($C_{máx}$), un 111% ($ABC_{0-\infty}$) y un 105% ($C_{máx}$), respectivamente. Por lo tanto, se recomienda administrar inhibidores potentes de la gp-P (entre ellos ritonavir, ciclosporina A, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir y amiodarona) utilizando dosis fraccionadas, preferentemente a intervalos de 6 horas o 12 horas respecto a la toma de Afatinib (ver Posología).
Efectos de los inductores de la gp-P sobre Afatinib
El tratamiento previo con rifampicina (600 mg una vez al día durante 7 días), un inductor potente de la gp-P, disminuyó la exposición plasmática a Afatinib un 34% ($ABC_{0-\infty}$) y un 22% ($C_{máx}$) después de la administración de una dosis única de 40 mg de Afatinib. Los inductores potentes de la gp-P (entre ellos rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) pueden disminuir la exposición a Afatinib (ver Advertencias y Precauciones).
Efectos de Afatinib sobre sustratos de la gp-P
De acuerdo con datos *in vitro*, Afatinib es un inhibidor moderado de la gp-P. Sin embargo, en base a datos clínicos se considera improbable que el tratamiento con Afatinib provoque cambios en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de la gp-P.
Interacciones con BCRP
Estudios *in vitro* han mostrado que Afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP. Afatinib puede aumentar la biodisponibilidad de sustratos de la BCRP administrados por vía oral (entre ellos rosuvastatina y sulfasalazina).
Efecto de los alimentos sobre Afatinib
La administración simultánea de una comida rica en grasas y Afatinib dio lugar a una disminución significativa de la exposición a Afatinib de un 50% en lo que se refiere a la $C_{máx}$ y un 39% en lo que se refiere al $ABC_{0-\infty}$, aproximadamente. Este medicamento se debe administrar sin alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Como medida de precaución se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Afatinib. Se deben emplear métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y al menos 1 mes después de la finalización de la última dosis.
Embarazo
Desde un punto de vista mecanicista, todos los medicamentos dirigidos al EGFR pueden provocar daños en el feto.
Basado en su mecanismo de acción, Afatinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Afatinib fue embriotóxico, en animales con toxicidad materna, condujo a abortos en estadios tardíos gestacionales en conejos, a dosis de 5 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces la exposición por ABC (Area bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día) o mayor. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o se la paciente resulta embarazada mientras la está recibiendo, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales para el feto.
Datos en animales
La administración de Afatinib a conejas preñadas en dosis de 5 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces la exposición por ABC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día) o mayores durante el periodo de organogénesis causó incremento de pérdidas post implantación y, en animales mostrando toxicidad materna, aborto en estadios gestacionales tardíos. En el mismo estudio, con la dosis alta de 10 mg/kg (aproximadamente 0,7 veces la exposición por ABC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día) hubo reducción del peso fetal, e incremento en la incidencia de enanismo, así como variaciones dérmicas y de las vísceras. En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, hubo alteraciones esqueléticas que consistieron en osificaciones retardadas o incompletas y peso fetal reducido a la dosis de 16 mg/kg (aproximadamente dos veces la exposición a la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día).
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce el posible riesgo en humanos. Si se administra durante el embarazo o la paciente se quedase embarazada durante o después del tratamiento con Afatinib, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.
Lactancia
Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que Afatinib se excreta en la leche. Por lo tanto, es probable que Afatinib se excrete en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna durante el tratamiento con este medicamento.
Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en humanos con Afatinib. Los datos toxicológicos preclínicos disponibles muestran efectos sobre los órganos reproductores a las dosis más altas. Por lo tanto, no se puede descartar un efecto adverso de este medicamento sobre la fertilidad humana.
Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **Reglicat®**. Se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante por lo menos 2 semanas después de la última dosis. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo recibe, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
No se han conducido estudios de carcinogénesis con Afatinib.
Se observó una respuesta marginal a Afatinib en un ensayo de testeo de mutagenicidad en un cultivo bacteriano (Ames). No se identificó potencial mutagénico o genotóxico en un test *in vitro* de aberraciones cromosómicas a concentraciones no tóxicas, así como en ensayos *in vivo* de micronúcleos de médula ósea, ensayo *in vivo* Comet, y en un estudio oral mutacional de 4 semanas *in vivo* en ratones Muta Mouse. En un estudio dedicado a fertilidad, ratas machos y hembras recibieron Afatinib vía oral a dosis de 4, 6 u 8 mg/kg. En machos, a la dosis de 6 mg/kg (aproximadamente la misma exposición por ABC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día) o mayor, hubo un incremento en la incidencia de ausencia o recuento bajo de esperma, aunque la fertilidad no fue globalmente afectada; las disminuciones en el esperma se superpusieron con hallazgos de incremento de apoptosis en los testículos y atrofia en las vesículas seminales y en la próstata, en los estudios de toxicidad generales. En hembras, a las altas dosis de 8 mg/kg (aproximadamente 0,63 veces la exposición por ABC (Área bajo la curva) de la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día), hubo una disminución leve del número de cuerpos lúteos junto con un leve incremento de pérdida post-implantación debido a reabsorciones tempranas. En un estudio de toxicología general de 4 semanas, las ratas hembras tuvieron disminución del peso ovárico a todos los niveles de dosis; el peso del órgano no fue recuperado para el final del periodo de 2 semanas de recuperación.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Afatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Durante el tratamiento se han notificado reacciones adversas oculares en algunos pacientes (conjuntivitis, ojo seco, queratitis) lo que puede afectar la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS
Los tipos de reacciones adversas (RAMs) fueron generalmente asociados al modo de acción de inhibición del EGFR de Afatinib. El resumen de todas las RAMs se muestra en la Tabla 2. Las RAMs más frecuentes fueron diarrea y acontecimientos adversos relacionados con la piel (ver Advertencias y Precauciones) así como estomatitis y paroniquia. En general, la reducción de la dosis condujo a una frecuencia más baja de reacciones adversas frecuentes.
En pacientes tratados con una dosis diaria de 40 mg de Afatinib hubo que disminuir la dosis debido a RAMs en el 57% de los pacientes en el estudio Fase 3 de Afatinib en 1 línea vs pemetrexed cisplatino y en el 25% de los pacientes en el estudio Fase 3 de Afatinib como 2° línea (vs erlotinib) en pacientes progresados a platinos. La suspensión del tratamiento debido a RAMs como diarrea y erupción/acné afectó al 1,3% y 0% de los pacientes en el primero de estos estudios y al 3,8 % y 2,0% en el segundo de ellos respectivamente.
Las reacciones adversas parecidas a la EPI se notificaron en el 0,7% de los pacientes tratados con Afatinib. Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, incluidos casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, aunque en estos casos hubieron potenciales alternativas etiológicas (ver Advertencias).
Tabla de reacciones adversas
La tabla 2 resume las frecuencias de RAMs procedentes de todos los estudios de CPCNP y de la experiencia poscomercialización en los que se administraron dosis diarias de 40 mg o 50 mg de Afatinib en monoterapia. Se utilizan los términos siguientes para clasificar las RAMs por su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.
Tabla 2: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Las RAMs muy frecuentes en pacientes tratados con Afatinib con una incidencia mínima del 10% en los pacientes del estudio fase 3 vs pemetrexed /cisplatino(LUX Lung 3) y fase 2b vs gefitinib (LUX Lung 7) se resumen en las tablas 3 y 4 según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC).
Tabla 3: RAMs muy frecuentes

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

[1] *Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal.*
[2] *Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa.*
[3] *Incluye un grupo de términos preferentes para erupción.*
[4] *Incluye acné, acné pustulosa, dermatitis acneiforme.*
[5] *Incluye piel seca, piel agrietada.*
[6] *Incluye prurito, prurito generalizado.*

Tabla 4: RAMs muy frecuentes en ensayo fase 2b vs gefitinib

	Afatinib (40 mg/día) N=160			gefitinib N = 159		
Grado según NCI CTC	**Cualquier grado**	**3**	**4**	**Cualquier grado**	**3**	**4**
Término preferido de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Paroniquia[1]	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cistitis[2]	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Apetito disminuido	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hipocaliemia[3]	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Rinorrea[4]	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Estomatitis[5]	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Náuseas	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vómitos	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dispepsia	10,0	0	0	8,2	0	0
Trastornos hepatobiliares						
Alanina aminotransferasa elevada	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Exantema[6]	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Piel seca	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurito[7]	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatitis acneiforme[8]	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Pirexia	13,8	0	0	6,3	0	0
Exploraciones complementarias						
Peso disminuido	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

[1] *Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal.*
[2] *Incluye cistitis, infección del tracto urinario.*
[3] *Incluye hipocaliemia, disminución del potasio en sangre.*
[4] *Incluye rinorrea, inflamación nasal.*
[5] *Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de mucosa.*
[6] *Incluye un grupo de términos preferentes para erupción.*
[7] *Incluye prurito, prurito generalizado.*
[8] *Incluye dermatitis acneiforme, acné.*

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Las RAMs muy frecuentes en pacientes tratados con Afatinib con una incidencia mínima del 10 % en los pacientes del estudio fase 3 de Afatinib como 2 Línea vs erlotinib (LUX Lung 8) se resumen en la tabla 5 según los criterios de clasificación comunes por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC).

Tabla 5: RAMs muy frecuentes en la fase 3 Afatinib en 2°L vs erlotinib.

	Afatinib (40 mg/día) N=160			gefitinib N = 159		
Grado según NCI CTC	**Cualquier grado**	**3**	**4**	**Cualquier grado**	**3**	**4**
Término preferido de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Paroniquia[1]	11	0,5	0	5,1	0,3	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Apetito disminuido	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Estomatitis[2]	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Náuseas	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción[3]	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatitis acneiforme[4]	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

**Notificación de la frecuencia de pacientes con AA de cualquier causa.*
[1] *Incluye paroniquia, infección de uñas, infección del lecho ungueal.*
[2] *Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión de mucosa, ulceración de la mucosa.*
[3] *Incluye un grupo de términos preferentes para erupción.*
[4] *Incluye acné, acné pustulosa, dermatitis acneiforme.*
Alteraciones en las pruebas de función hepática.

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

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al **0800-333-3532**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico oncólogo de cabecera.
Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hágaselo saber a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO
1. ¿Qué es Reglicat® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Reglicat®.
3. ¿Cómo utilizar Reglicat®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Reglicat®?
5. Conservación de Reglicat®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Reglicat® y para qué se utiliza?
Reglicat® contiene el principio activo Afatinib. **Reglicat®** se utiliza para tratar pacientes adultos con un tipo específico de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico).
En la variedad que se caracteriza por presentar una mutación o cambio en un gen del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) le pueden recetar **Reglicat®** como su primer tratamiento o si la quimioterapia previa ha sido insuficiente.
En la variedad de histología escamosa, le pueden recetar **Reglicat®** como segundo tratamiento, luego de la progresión a una primera terapia con platino.

Cómo actúa Reglicat®
Reglicat® actúa bloqueando la actividad de un grupo de proteínas llamada familia ErbB (incluyendo el EGFR [Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico o ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 y ErbB4). Estas proteínas intervienen en el crecimiento y la propagación de las células cancerosas, y pueden verse afectadas por cambios en los genes que las producen (mutaciones) o por su aumento (sobreexpresión). Al bloquear la actividad de estas proteínas, este medicamento puede inhibir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

2. Antes de usar Reglicat®.
No debe utilizar Reglicat®:
Si Ud. es alérgico a Afatinib o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Su médico debe conocer la siguiente información previo a que Ud. inicie el tratamiento.
• Si tiene problemas renales, pesa menos de 50 kilos. Su médico podría someterlo a seguimiento más estrecho, sobre todo si es mujer, ya que podría tener efectos adversos más intensos. El tratamiento con **Reglicat®** no está recomendado en pacientes con enfermedad renal grave.
• Si tiene algún problema de hígado, puede ser que su médico le indique análisis. El tratamiento no está recomendado si tiene enfermedad hepática grave.
• Si tiene antecedentes de inflamación pulmonar (enfermedad intersticial pulmonar).
• Si tiene antecedentes de alteraciones en sus ojos como ojo seco grave, inflamación de la capa transparente delantera del ojo (córnea) o úlceras en sus ojos o si usa lentes de contacto.
• Si tiene antecedentes de problemas del corazón. Su médico podría hacerle seguimiento cercano.

Informe a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con Reglicat® usted presenta:
• Diarrea. Es importante iniciar el tratamiento ante los primeros síntomas de diarrea.
• Si le aparece una erupción en la piel. Es importante iniciar lo antes posible el tratamiento del sarpullido.
• Si nota nuevos síntomas o un empeoramiento repentino de la dificultad para respirar acompañado posiblemente de tos o fiebre. Se podría tratar de síntomas de una inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial) que puede poner en peligro su vida.
• Si presenta un empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, aumento del lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz. Puede necesitar tratamiento urgente.

Niños y adolescentes
Afatinib no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. No administrar **Reglicat®** a niños o adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico sobre las medicinas que está tomando, incluyendo las que no requieren receta.

Esto es importante porque algunos medicamentos incluyendo los de venta libre como vitaminas o hierbas pueden interactuar con **Reglicat®** si se administran al mismo tiempo y pueden requerir un ajuste de dosis de **Reglicat®**.

Los siguientes medicamentos podrían aumentar los niveles de **Reglicat®** y el riesgo de efectos adversos, particularmente si se toman antes de este. Se sugiere por tanto dejar el máximo tiempo posible entre la toma de cualquiera de los siguientes medicamentos y **Reglicat®**, preferentemente un espacio de 6 horas (para medicamentos que se toman dos veces al día) o 12 horas para medicamentos que se toman 1 vez al día:
- Ketoconazol, itraconazol, eritromicina, nelfinavir, saquinavir, utilizados para diferentes infecciones.
- Fármacos para enfermedades del corazón: verapamilo, quinidina, amiodarona.
- Fármacos antivirales usados en el tratamiento del HIV (ritonavir).
- Medicamentos que pueden afectar al sistema inmunitario utilizados en trasplantes o en enfermedades inmunitarias (ciclosporina, tacrolimus).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de **Reglicat®**:
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital-utilizados para tratar las convulsiones.
- Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.
- Rifampicina, un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis.
Pregunte a su médico si no está seguro de cuándo tomar estos medicamentos.

Reglicat® puede aumentar los niveles en la sangre de otros medicamentos incluyendo los siguientes:
- Sulfasalazina, utilizada para tratar inflamación/infección.
- Rosuvastatina, utilizada para disminuir el colesterol.

Consulte a su médico si tiene dudas sobre el medicamento que usted está tomando.

Embarazo y lactancia
Dado que **Reglicat®** puede dañar a su bebé durante el embarazo, evite quedar embarazada mediante un método anticonceptivo eficaz cuando está tomando **Reglicat®** y hasta al menos 15 días después de haber terminado su tratamiento con el mismo. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos efectivos. Evite quedar embarazada durante el tratamiento. Si se embaraza durante el tratamiento, informe inmediatamente a su médico.

No tome **Reglicat®** durante el periodo de lactancia ya que no se puede descartar un riesgo para el lactante.

3. ¿Cómo utilizar Reglicat®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su oncólogo. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Tome siempre **Reglicat®** tal y como le ha indicado su médico, quien le indicará que comprimidos son adecuados para usted.

La dosis recomendada es de 40 mg cada día. Su médico podrá ajustar su dosis en función de la tolerancia al fármaco.

¿Cómo tomar Reglicat®?
Siga las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

El medicamento es de administración oral.
Tome **Reglicat®** sin alimentos. No se deben consumir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de la toma de **Reglicat®.**
- Tome este medicamento una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tome los comprimidos enteros, no los divida, no los rompa, ni triture.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua sin gas.
- Si tiene problemas para tragar el comprimido, puede disolverlo en un vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos. Deje el comprimido en el agua sin triturarlo y remueva el agua de vez en cuando durante unos 15 minutos hasta que el comprimido se haya disuelto en partículas muy pequeñas. Beba el líquido inmediatamente. Para asegurar que se ha tomado todo el medicamento, llene el vaso nuevamente con agua y bébala.
- Si tiene dificultades para tragar y tiene una sonda gástrica, su médico le puede sugerir que el medicamento se le sea administrado a través de la misma.

Si olvidó tomar Reglicat®
Si olvidó de tomar una dosis de **Reglicat®** y su próxima toma es en más de 8 horas, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde.
Si olvidó de tomar una dosis de **Reglicat®** y su próxima toma es en menos de 8 horas, saltee la dosis olvidada y tome la siguiente dosis en el horario habitual. Luego siga tomando sus comprimidos como siempre. No tome una dosis doble (dos comprimidos en lugar de uno) para compensar una dosis olvidada.

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de **Reglicat®** sin consultarlo antes con su médico. Es importante que tome este medicamento todos los días. Si deja de tomar este medicamento el cáncer podría volver a crecer.

Si toma más Reglicat® del que debe (sobredosis)
Si ha tomado más cantidad de **Reglicat®**, o si otra persona ha tomado su medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica del Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532.**

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Reglicat®?
Al igual que todos los medicamentos, **Reglicat®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves. En algunos casos el médico tendrá que interrumpir el tratamiento y disminuir su dosis o parar el tratamiento:
- Diarrea (muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).
La diarrea que dura más de 2 días o una diarrea grave puede dar lugar a pérdida de líquidos (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), niveles bajos de potasio en sangre (frecuente) y un empeoramiento de la función renal (frecuente). La diarrea puede tratarse. En cuanto aparezcan los primeros síntomas de diarrea beba mucho líquido. Informe inmediatamente a su médico e inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico adecuado. Debe tener a mano un antidiarreico antes de iniciar el tratamiento con **Reglicat®.**
- Erupción en la piel (muy frecuente).
Es importante iniciar cuanto antes el tratamiento de la erupción. Informe a su médico en cuanto aparezca una erupción. Si el tratamiento de la erupción no funciona y la erupción empeora (por ejemplo, si su piel se descama o aparecen ampollas) debe informar inmediatamente a su médico, ya que su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con **Reglicat®**. La erupción puede aparecer o empeorar en zonas del cuerpo expuestas al sol. Se recomienda utilizar ropa adecuada y un protector solar como medidas de protección frente al sol.
- Inflamación de los pulmones (poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) denominada "enfermedad pulmonar intersticial".
Informe inmediatamente a su médico si nota síntomas o un empeoramiento de la dificultad para respirar posiblemente con tos o fiebre. Su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con **Reglicat®.**
- Irritación o inflamación de los ojos.
Puede ocurrir irritación o inflamación de los ojos (conjuntivitis/queratoconjuntivitis ocurre frecuentemente y la queratitis de forma poco frecuente). Informe a su médico si experimenta una aparición repentina o un empeoramiento de síntomas en los ojos como dolor o enrojecimiento de los ojos u ojos secos.

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

También se han notificado los siguientes efectos adversos:
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
- Inflamación y llagas en la boca.
- Infección de las uñas.
- Pérdida del apetito.
- Sangrado por la nariz.
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o descamación de la piel de sus manos y pies.
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa en análisis de sangre.
- Inflamación de la capa interna de la vejiga con sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente (cistitis).
- Alteración del gusto (disgeusia).
- Dolor de estómago, indigestión, ardor de estómago, nauseas.
- Inflamación de los labios.
- Pérdida de peso.
- Secreciones nasales (moco).
- Espasmos musculares.
- Fiebre.
- Fallo o daño renal.

Informe a su médico si tiene un efecto secundario (malestar) que lo afecta o que no desaparece. Para tener más información sobre efectos secundarios pregunte a su médico y pídale consejo.

Si siente que alguno de los efectos secundarios tiene carácter grave, o si no está mencionado en el prospecto, comuníquelo a su médico.

5. Conservación de Reglicat®
Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional
Almacenar en su envase original para proteger de la humedad y la luz.

Reglicat® contiene
Cada comprimido recubierto de **Reglicat®** 30 mg contiene:
Principio activo: Afatinib 30 mg (equivalente a Afatinib Dimaleato Hidrato 45,45 mg)
Cada comprimido recubierto de **Reglicat®** 40 mg contiene:
Principio activo: Afatinib 40 mg (equivalente a Afatinib Dimaleato Hidrat 60,59 mg).
Principios inactivos: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio, talco, polisorbato 80, colorante azul índigo carmín laca alumínica (CI 73015). **Este medicamento es Libre de Gluten.**

"Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la lactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento."

Presentaciones de Reglicat®
Reglicat® 30 mg se presenta en envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
Reglicat® 40 mg se presenta en envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 59.700.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 |elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identicación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Julio/2022

Sin T.A.C.C.

509258-00 1-ep-ep

Elea