



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0 499

BUENOS AIRES, 16 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015103-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GEFILEV / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg, aprobada por Certificado N° 58.119.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

1

1

UP
e



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 0499

origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada: GEFILEV / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg, los nuevos proyectos de rótulos y prospectos que constan de fojas 3 a 35, para los prospectos y de fojas 47 a 49, para los rótulos, desglosando de fojas 3 a 13 y 47.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.119, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

✓

2:

UP
d



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

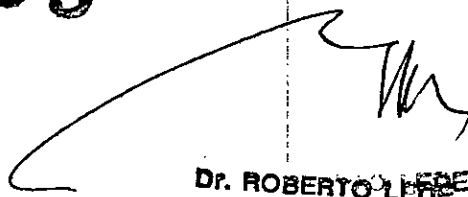
DISPOSICIÓN N° 0 499

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015103-16-3

DISPOSICIÓN N° 0 499

Jfs


DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
d

0499

16 ENE. 2017



PROYECTO DE PROSPECTO

GEFILEV
GEFITINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos
Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Gefitinib	250,0 mg
Lactosa Monohidrato	163,5 mg
Celulosa Microcristalina	50,0mg
Croscarmelosa Sódica	20,0 mg
Povidona	10,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,5 mg
Estearato de Magnesio	5,0 mg
Óxido de Hierro Rojo	1,0 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,8 mg
Alcohol Polivinílico *	4,28 mg
Dióxido de Titanio *	2,67 mg
Polietilenglicol *	2,14 mg
Talco*	1,61 mg

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

INDICACIONES:

Está indicado para el "tratamiento de primera línea "del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK_EGFR).

Está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

CLASIFICACION Y ACCION TERAPEUTICA:

Gefitinib es un agente antineoplásico; Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE02

Rev.04

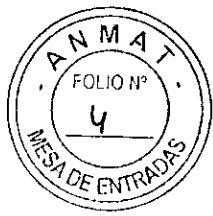
Cynthia M. Repiccio
 Farmacéutica
 M.N. N° 15.976
 Laboratorio LKM S.A.
 Co-Directora Técnica



Marcelo Guerrero
 Apoderado
 DNI. 32.756.683
 Laboratorio LKM S.A.

1

0499



ACCION FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) han sido identificados como los elementos clave en el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en la promoción del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis.

Gefitinib es una molécula pequeña selectiva que inhibe la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y es un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea del tratamiento.

No se ha demostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración oral de Gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan por lo general entre 3 y 7 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media es del 59% en pacientes con cáncer. La exposición a Gefitinib no se altera significativamente por los alimentos. En un ensayo en voluntarios sanos en los que el pH gástrico se mantenía por encima de pH 5, la exposición a Gefitinib se redujo en un 47%, probablemente debido a la dificultad de Gefitinib para solubilizarse adecuadamente en el estómago.

Distribución

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1.400 l lo que denota una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1.

Datos *in vitro* indican que Gefitinib es un sustrato para la proteína de transporte de membrana Pgp.

Metabolismo

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2P6 son las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de Gefitinib.

En estudios *in vitro* se ha observado que Gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En estudios en animales, Gefitinib no muestra efectos de inducción enzimática ni inhibición significativa (*in vitro*) de cualquier otra enzima del citocromo P450.

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente cinco metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil Gefitinib, el cual es 14 veces menos potente que Gefitinib en la inhibición del

Rev.04

2

Cinthia M. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Marcelo Guerrero
Aprobado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de Gefitinib.

Se ha demostrado *in vitro* que la formación de O-desmetil Gefitinib es vía CYP2D6. El papel de CYP2D6 en el aclaramiento metabólico de Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico en voluntarios sanos genotipados para el estado del CYP2D6. En metabolizadores lentos no se produjeron niveles medibles de O-desmetil Gefitinib. Los niveles de exposición a Gefitinib alcanzados en ambos grupos de metabolizadores, lentos y rápidos, fueron amplios y solapados pero la exposición media a Gefitinib fue 2 veces mayor en el grupo de metabolizadores lentos. Las exposiciones promedio más altas que se podrían alcanzar en individuos con CYP2D6 no activo pueden ser clínicamente relevantes, ya que los efectos adversos están relacionados con la dosis y exposición.

Eliminación

Gefitinib es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de Gefitinib y sus metabolitos de menos del 4% de la dosis administrada.

El aclaramiento plasmático total de Gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de Gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario tras entre 7 y 10 dosis.

En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Poblaciones especiales

A partir de los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con cáncer, no se identificó ninguna relación entre la concentración mínima prevista en el estado estacionario y la edad, peso corporal, sexo, raza, o aclaramiento de creatinina del paciente (por encima de 20 ml/min).

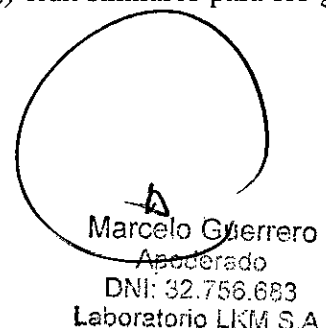
Insuficiencia hepática

En un ensayo en el que se administró una dosis única de 250 mg de Gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos. Se observó un aumento promedio en la exposición a Gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a Gefitinib.

Un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se mostró que tras la administración diaria de 250 mg de Gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{24SS}) eran similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada.

Rev.04


Cinthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica


Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática grave debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes eran también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada de Gefitinib es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se omite una dosis de Gefitinib debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si son menos de 12 horas para la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido determinadas.

No existe una recomendación de uso específica para Gefitinib en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas elevadas de Gefitinib. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas. Las concentraciones plasmáticas no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con clearance de creatinina de ≤ 20 ml/min y se recomienda tener precaución en estos casos.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en función a la edad del paciente.


Metabolizadores lentos del CYP2D6

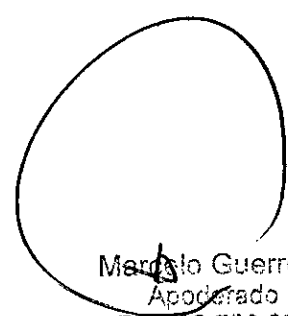
No se recomienda un ajuste específico de dosis en pacientes que presentan genotipo metabolizador lento del CYP206, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar eventos adversos.

Ajuste de dosis por toxicidad

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser tratados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg. Se debe discontinuar Gefitinib en pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Rev.04


Cinthia N. Papicco
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica


Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

0499

Modo de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede tragarse entero con agua o si la dosis de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso ocasionalmente, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). Se debe enjuagar el vaso con medio vaso de agua, que debe tomarse también la dispersión también puede ser administrada a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Lactancia

No se sabe si Gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento.

ADVERTENCIAS

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y consistente para evitar determinaciones falsos negativos o falsos positivos.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y debe evaluarse inmediatamente al paciente. Si se confirma la ILD, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

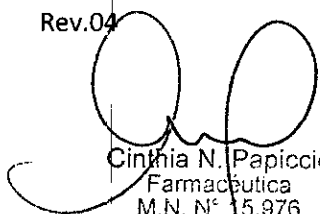
El riesgo de mortalidad entre los pacientes que desarrollaron ILD tratados con Gefitinib o quimioterapia fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), ILD preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ($\geq 50\%$).

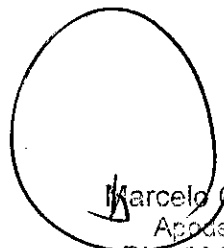
Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentadas poco frecuentemente como hepatitis. Se han observado reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos llevó a resultados mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento si los cambios producidos son graves.

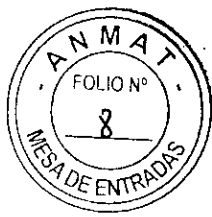
Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática por cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib.

Rev.04


Cinthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica


Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

0499



Interacciones con otros productos medicinales

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de Gefitinib y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparados de plantas que contengan la Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia del tratamiento y se debe evitar. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6, el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 podría elevar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a Gefitinib al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4.

Se han reportado elevaciones en el índice internacional normalizado (INR) y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina junto con Gefitinib. Los pacientes que toman warfarina y Gefitinib concomitantemente deben ser controlados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

Los medicamentos que causan una elevación sostenida significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de Gefitinib, y por lo tanto pueden reducir su eficacia. Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de Gefitinib.

Los datos publicados de ensayos clínicos de fase II, donde Gefitinib y vinorelbina han sido utilizados de manera concomitante, indican que Gefitinib puede exacerbar el efecto neutropénico de vinorelbina.

PRECAUCIONES

Precauciones de uso adicionales

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación. Estos síntomas deben tratarse clínicamente.


Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tales como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben acudir inmediatamente a un oftalmólogo.

Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerosa, se debe interrumpir el tratamiento con Gefitinib, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración del mismo, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo que estudiaba el uso de Gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico temprano o glioma supratentorial maligno resecado de forma incompleta, fueron notificados casos de hemorragias a nivel del SNC. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben Gefitinib.

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes que toman Gefitinib. En la mayoría de los casos esto está asociado a otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, historial subyacente de úlcera GI, edad, fumador o metástasis intestinal en las zonas perforadas.

Rev.04


Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Cc- Directora Técnica


Marcela Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

6

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

El metabolismo de Gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y vía CYP2D6.

Principios activos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

Estudios *in vitro* han mostrado que Gefitinib es un sustrato de la glicoproteína p (Pgp). Los datos disponibles no sugieren ninguna consecuencia clínica de este hallazgo *in vitro*.

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de Gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib.

El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición.

En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a Gefitinib.

No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de este enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de éste. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*).

Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia. Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de Gefitinib.


Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Gefitinib

Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con Gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha.

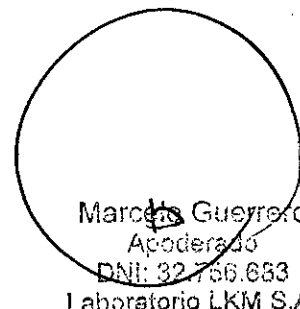
Otras interacciones potenciales

En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos

Rev.04



Cinthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica



Marcos Guerrero
Apoderado
DNI: 32.766.663
Laboratorio LKM S.A.

0 499



Efectos carcinogénicos

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos in vitro y en sistemas mamíferos in vitro o in vivo, con o sin activación metabólica, no revelaron signos de poder mutagénico del Gefitinib. El Gefitinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad cuando la dosis también era tóxica para la progenitura. Tanto en el estudio de fecundidad en machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó una mayor pérdida post-implantacional tras la administración del fármaco. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal.

Eventos cerebrovasculares

Según los estudios clínicos publicados, realizados con Gefitinib se detectaron eventos cardiovasculares, pero no pudo establecerse una relación directa con el fármaco. No ha podido determinarse que exista un mayor riesgo de hemorragia cerebral entre los pacientes adultos con CPCNP tratados con Gefitinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no se queden embarazadas durante el tratamiento.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Gefitinib en mujeres embarazadas. Ha demostrado toxicidad reproductiva en animales, desconociéndose el riesgo en humanos.

Gefitinib no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si Gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Según estudios, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas comprenden diarrea y reacciones cutáneas (rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Ocurren generalmente durante el primer mes de tratamiento, y por lo general, son reversibles.

Se han reportado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial, algunos de los cuales han sido mortales

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);


Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);


Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy raros ($< 1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Rev.04


Cinthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica


Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.726.683
Laboratorio LKM S.A.

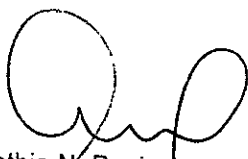
0499

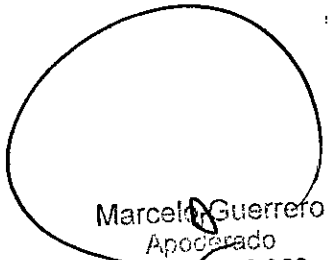


Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular, Principalmente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas. Queratitis (0,12%)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, a menudo grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
	Frecuentes	Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia. Sequedad de boca, predominantemente leve (CTC grado 1).
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Pancreatitis, perforación gastrointestinal.
	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas. Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hepatitis
	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas. Alopecia
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y urticaria.

Rev.04


 Cinthia N. Papicco
 Farmacéutica
 M.N. Nº 15.976
 Laboratorio LKM S.A.
 Co-Directora Técnica


 Marcelo Guerrero
 Apoderado
 DNI: 32.756.683
 Laboratorio LKM S.A.

9

	Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme. Vasculitis cutánea.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre. Proteinuria. Cistitis.
	Raras	Cistitis hemorrágica. Insuficiencia renal severa.
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.
Sistema hematológico	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
		Hemorragia tumoral
		Eventos tipo leucémico
		Eventos cerebrovasculares

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Gefitinib, se ha notificado astenia. Por lo tanto, los pacientes que experimenten este síntoma deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas.

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por Gefitinib.

En ensayos sobre pacientes tratados con dosis diarias de hasta 1000 mg se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas reacciones adversas, principalmente rash cutáneo y diarrea. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse la diarrea grave tal y como esté clínicamente indicado.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

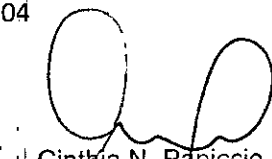
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.


HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

CONSERVACIÓN: mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C

PRESENTACIÓN: envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Rev.04


Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica


Marcelo Guerrero
A. Poderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

10

0 499



ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.”**


MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

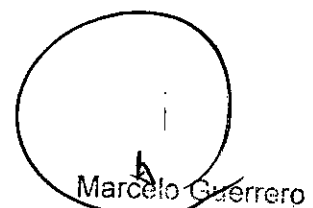
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Laboratorio LKM S.A.
Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico
Elaborado en: Laboratorio LKM S.A. - Lynch 3463 – CABA
Laboratorio Eczane Pharma S.A., Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires
Acondicionado en: Laboratorios Argenpack S.A., Azcuenaga 3944/54 y Monteagudo 365/71,
Coronel Francisco Lynch, Buenos Aires-
Laboratorio Eczane Pharma S.A., Laprida 43 Avellaneda, Buenos Aires
Quality Pharma S.A.- Gral Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires

Fecha última revisión...../...../.....

Rev.04


Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica


Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.633
Laboratorio LKM S.A.

11

0499



PROYECTO DE ROTULO

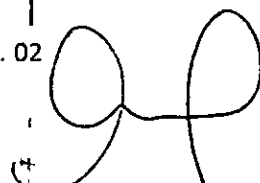
Envase Primario – Blister

GEFILEV GEFITINIB
250 mg Comprimidos
recubiertos

Lote:

Vto:

Rev. 02



Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Marcelo Guerrero
Acreditado
DNI: 32.753.893
Laboratorio LKM S.A.