

DISPOSICIÓN N° 983

BUENOS AIRES, 26 DE ENERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000135-14-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX 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).

DISPOSICIÓN N° 983

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 aprobáron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 983



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX 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 GEFITINIB KEMEX y nombre/s genérico/s GEFITINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

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 - 29/09/2016 12:06:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 12/11/2015 12:35:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 12/11/2015 12:35:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 12/11/2015 12:35:46 .

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

DISPOSICIÓN N° 983

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO KEMEX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 29/09/2016 12:06:53 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- 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 N° 1-0047-0001-000135



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEFITINIB KEMEX® GEFITINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

Vía de administración Oral
Industria Argentina

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con GEFITINIB KEMEX® y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de GEFITINIB KEMEX®. Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.

1. ¿Qué es GEFITINIB KEMEX® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar GEFITINIB KEMEX®
3. Cómo usar GEFITINIB KEMEX®
4. Conservación de GEFITINIB KEMEX®
5. Efectos indeseables
6. Precauciones durante el tiempo de uso

1. ¿Qué es GEFITINIB KEMEX® y para qué se utiliza?

- _ GEFITINIB KEMEX® Comprimidos Recubiertos contiene el principio activo gefitinib.
- _ GEFITINIB KEMEX® Comprimidos Recubiertos pertenece al grupo de medicamentos conocidos como Inhibidores de la proteín quinasa.
- _ GEFITINIB KEMEX® Comprimidos Recubiertos está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico (cuando las células cancerosas se han propagado desde el foco original hasta otras partes del organismo). Se utiliza en pacientes cuyas células cancerosas tienen una mutación en los genes que fabrican una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)..

¿Cómo actúa GEFITINIB KEMEX®?

- Gefitinib, es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa. Esto significa que bloquea unas enzimas concretas que se denominan tirosina quinasas. Dichas enzimas se encuentran en la superficie de las células cancerosas, por ejemplo, el EGFR en la superficie de las células del cáncer de pulmón no microcítico. El EGFR interviene en el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas. Al bloquear el EGFR, Iressa ayuda a frenar el crecimiento y la propagación del cáncer. Iressa actúa únicamente sobre las células del cáncer de pulmón no microcítico que tienen una mutación en su EGFR.

GEFITINIB KEMEX® 250 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases de 30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento no deberá ser usado para ningún otro trastorno que no sea aquel para el cual fue recetado.

2. Antes de usar GEFITINIB KEMEX®

CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO

No use GEFITINIB KEMEX®:

- En caso de hipersensibilidad conocida al gefitinib o a cualquiera de los excipientes.
- *El tratamiento con GEFITINIB KEMEX® debe ser iniciado y supervisado por un médico que tenga experiencia en tratamientos contra el cáncer.*

Tenga especial cuidado con GEFITINIB KEMEX®:

- *Este medicamento sólo deberá ser usado bajo indicación médica.*
- *Presencia de otras enfermedades: El efecto de un medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos.*
- Si Ud. presenta dificultad para respirar, tos, fiebre, debe dejar de tomar GEFITINIB KEMEX® y avisar a su médico.
- Si Ud. tiene o tuvo alguna vez cirrosis, hepatitis o algún problema hepático, deberá informarlo inmediatamente a su médico.
- Si Ud. presenta signos y síntomas tales como inflamación del ojo, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor del ojo y/o enrojecimiento del ojo, deberá acudir inmediatamente a un oftalmólogo y avisar a su médico.
- *Avisé a su médico si está tomando antiinflamatorios o si pretende hacerlo, también si ha tenido úlcera gastrointestinal, o si fuma.*

Alergias

- *Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. Se debe comunicar al médico si alguna vez se ha presentado alguna reacción alérgica a este medicamento o a alguna otra sustancia.*
- *Debe realizarse una investigación cuidadosa, considerando la posibilidad de sensibilidad previa a la droga o a otros alérgenos.*

Embarazo

- *Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. Se debe comunicar al médico si se está embarazada o se planea estarlo.*
- Si está Ud. embarazada, antes de emplear GEFITINIB KEMEX® su médico deberá realizar una cuidadosa valoración riesgo/beneficio. *Debe ser usado en mujeres embarazadas sólo si el médico lo indica.*
- No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. GEFITINIB KEMEX® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fertilidad

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

Lactancia

- *Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. Se debe comunicar al médico si se está dando de amamantar.*

- No se sabe si gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia. GEFITINIB KEMEX® está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con GEFITINIB KEMEX®.

Niños y adolescentes

- *Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No se sabe si este medicamento sea efectivo y seguro en menores de 18 años.*

Uso de otros medicamentos:

- *Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.*

- *El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones).*

- Los medicamentos inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina e itraconazol) pueden aumentar el efecto de gefitinib. Lo mismo los medicamentos inhibidores del CYP2D6.

- Los medicamentos que inductores del CYP3A4 (por ejemplo fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan) pueden disminuir el efecto de gefitinib. Lo mismo los antiácidos, y la ranitidina.

- Gefitinib podría disminuir el efecto de medicamentos que actúen sobre el CYP2D6.

- En algunos pacientes que toman warfarina se han notificado elevaciones del INR (un indicador de coagulación sanguínea) y/o acontecimientos hemorrágicos.

3. Cómo usar GEFITINIB KEMEX®

- *Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.*

- *Recuerde usar su medicamento.*

- *Su médico le indicará la duración de su tratamiento con GEFITINIB KEMEX®. No suspender el tratamiento antes, ya que el medicamento no sería eficaz.*

- **Adultos:** La posología recomendada de GEFITINIB KEMEX® es un comprimido de 250 mg una vez al día, a menos que su médico indique lo contrario.

- El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua. Si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua sin gas. No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, 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). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda naso gástrica o de gastrostomía.

- **Uso en niños y adolescentes:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de GEFITINIB KEMEX® en niños ni adolescentes menores de 18 años.

- **Uso en ancianos:** No hay recomendaciones específicas.

- *Si estima que la acción de GEFITINIB KEMEX® es demasiado fuerte o débil, comuníquese lo a su médico o farmacéutico.*

- Mantener en su envase cerrado para prevenir la contaminación de los comprimidos.

- Si usted tiene o tuvo problemas del riñón y/o del hígado, infórmelo a su médico.

- Avise a su médico si tiene diarrea.

Si ha olvidado emplear GEFITINIB KEMEX®:

- Si se olvida una dosis de GEFITINIB KEMEX, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada.

- *Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.*

4. Conservación de GEFITINIB KEMEX®

- *Mantenga GEFITINIB KEMEX® fuera del alcance y de la vista de los niños.*

- Conservar a temperatura desde 15° hasta 30 ° C, protegido de la luz, en su envase original.

- *No utilizar GEFITINIB KEMEX® después de la fecha de vencimiento.*

5. Efectos indeseables

Algunos medicamentos causan reacciones adversas o efectos indeseables. Estas reacciones son respuestas no queridas de los medicamentos cuando el producto es administrado a dosis recomendadas. Como todos los medicamentos, GEFITINIB KEMEX® puede tener efectos indeseables.

- Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente son *diarrea y reacciones cutáneas* (incluyendo *rash, acné, sequedad de la piel y prurito*).

- Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles.

- Otras RAMs muy frecuentes son: *anorexia, diarrea, vómitos, náuseas, enrojecimientos/irritaciones/aftas/úlceras/lesiones dentro o alrededor de la boca, elevación de enzimas del hígado, debilidad o fatiga general.*

- Frecuentes: *Conjuntivitis, sequedad del ojo, inflamación de los párpados, hemorragias, Enfermedad Pulmonar Intersticial, deshidratación, sequedad de la boca, alteración de las uñas, caída de pelo, inflamación de la vejiga urinaria, estado febril.*

- Poco frecuentes: *Erosión de la córnea (parte frontal transparente del ojo) y crecimiento aberrante de pestañas, inflamación de la córnea del ojo (queratitis), Pancreatitis, perforación gastrointestinal, Hepatitis, reacciones alérgicas (incluyendo urticaria e inflamaciones debajo de la piel).*

- Raras: *Formación de heridas y ampollas en la piel (incluyendo Necrólisis, Síndrome de Stevens Johnson y Eritema Multiforme)*

6. Precauciones durante el tiempo de uso

- Consulte a un médico inmediatamente si desarrolla: *diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia* ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación.

- Si Ud. presenta signos y síntomas sugestivos de *queratitis* (inflamación de la córnea, que es la parte frontal transparente del ojo), tales como *inflamación del ojo, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor del ojo y/o enrojecimiento del ojo*, deberá acudir inmediatamente a un oftalmólogo, e informar a su médico. Si éste confirma un diagnóstico de *queratitis ulcerosa*, se deberá interrumpir el tratamiento con GEFITINIB KEMEX®.

Este medicamento es prescripto para todas las condiciones clínicas descritas en su respectivo prospecto y explicadas en esta Información para el Paciente. No entregue ni recomiende GEFITINIB KEMEX® a otras personas, aun cuando éstas sufran los mismos síntomas que usted tuvo o tiene. Este proceder puede dañar la salud del otro individuo.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15° HASTA 30 ° C, PROTEGIDO DE LA LUZ, EN SU ENVASE ORIGINAL.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

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

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

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

Fecha de la última revisión: 09/2016



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ALONSO Natalia Carolina
DU 25414664
Directora Técnica
Laboratorio Kemex S.A
30708694173



GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983

PROYECTO DE ROTULO

GEFITINIB KEMEX

GEFITINIB 250 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
POUSA Jorge Ariel
DU 30602195
CO - DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173


anmat
GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983

PROYECTO DE ROTULO

**GEFITINIB KEMEX
GEFITINIB**

Comprimidos Recubiertos- vía administración: oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Gefitinib Kemex 250 mg contiene:

Gefitinib	250,0 mg
Manitol	97,0 mg
Celulosa Microcristalina	23,0 mg
Almidón Glicolato de Sodio	12,0 mg
Povidona K 30	10,0 mg
Sílice Coloidal	2,0 mg
Estearato de Calcio	6,0 mg

Cubierta: Alcohol Polivinilico 3,20 mg, Polietilenglicol 1,64 mg; Talco 1,20 mg, Dióxido de Titanio 0,68 mg; Oxido de Hierro rojo (CI=77491) 0,56 mg, Oxido de Hierro amarillo (CI N°77492) 0,56 mg Oxido de hierro negro (CIN°77499) 0,16 mg

Contenido: 30 Comprimidos recubiertos

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15° HASTA 30 ° C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo
repetirse sin una nueva receta médica”**



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

anmat

POUSA Jorge Ariel
DU 30602195

CO – DIRECTOR TÉCNICO

-Laboratorio Kemex S.A.

30708694173

anmat

GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983

PROYECTO DE PROSPECTO

**GEFITINIB KEMEX
GEFITINIB**

Comprimidos Recubiertos- vía de administración: Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Gefitinib Kemex 250 mg contiene

Gefitinib	250,0 mg
Manitol	97,0 mg
Celulosa Microcristalina	23,0 mg
Almidón Glicolato de Sodio	12,0 mg
Povidona K 30	10,0 mg
Sílice Coloidal	2,0 mg
Estearato de Calcio	6,0 mg
Cubierta: Alcohol Polivinílico 3,20 mg, Polietilenglicol 1,64 mg; Talco 1,20 mg, Dióxido de Titanio 0,68 mg; Oxido de Hierro rojo (CI=77491) 0,56 mg, Oxido de Hierro amarillo (CI N°77492) 0,56 mg Oxido de hierro negro (CIN°77499) 0,16 mg	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo fármaco terapéutico: Inhibidores de la protein quinasa; código

ATC: L01XE02

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente 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 el alimento. 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 indicando 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.

Biotransformación

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 otro 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 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 fase I abierto 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.

Gefitinib ha sido evaluado en 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 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 ($C_{max_{ss}}$) y la exposición en el estado estacionario ($AUC_{24_{ss}}$) era similar para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática

moderada. 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 forma de administración

El tratamiento con GEFITINIB KEMEX se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas.

Posología

La posología recomendada de GEFITINIB KEMEX es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de GEFITINIB KEMEX, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de GEFITINIB KEMEX en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para GEFITINIB KEMEX en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones en plasma 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 si tienen un aclaramiento de creatinina > 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución.

Pacientes de edad avanzada

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

Metabolizadores lentos del CYP2D6

En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específico, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.

Ajuste de dosis por toxicidad

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg. Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben dejar de tomar GEFITINIB KEMEX y se considerará un tratamiento alternativo.

Forma de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua o si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin triturarlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, 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). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda naso gástrica o de gastrostomía.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado de mutación del EGFR

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el 1,3% de pacientes que reciben GEFITINIB KEMEX, se ha observado EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe dejar de tomar GEFITINIB KEMEX y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con GEFITINIB KEMEX y se tratará adecuadamente al paciente.

En un estudio fármaco epidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con CPNM que recibían GEFITINIB o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese GEFITINIB o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS > 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (< 50%), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (> 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC al 95% 1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95% 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con GEFITINIB o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC (< 50%), EPI preexistente, edad avanzada (> 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura (> 50%).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de Alanina aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentándose de forma poco frecuente como hepatitis. Se han producido notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. GEFITINIB KEMEX debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los cambios producidos son graves.

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

Interacciones con otros medicamentos

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 (por ejemplo, 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. Al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib.

En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o acontecimientos hemorrágicos. Los pacientes que toman warfarina y

gefitinib concomitantemente deben ser monitorizados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H2 pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib, y por lo tanto su eficacia. Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de GEFITINIB.

Los datos de ensayos clínicos fase II, en los que se han empleado gefitinib y vinorelbina concomitantemente, indican que el primero puede exacerbar el efecto neutropénico del segundo.

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 como esté clínicamente indicado.

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 KEMEX, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración de GEFITINIB KEMEX, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno resecado de forma incompleta, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependinoma en un ensayo con gefitinib sólo. 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 KEMEX. 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.

Interacción con otros medicamentos 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 glipoproteína 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 pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80% en el AUC medio de gefitinib. 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 GEFITINIB KEMEX. 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*)). En voluntarios sanos, el tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio de gefitinib en un 83%.

Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de GEFITINIB KEMEX. 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. En voluntarios sanos, la administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico > 5, dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47%.

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib

Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, gefitinib fue administrado concomitantemente junto con metoprolol (un sustrato del CYP2D6). Esto dio lugar a un aumento del 35% en la exposición a metoprolol. Un aumento así podría ser potencialmente relevante en el caso de sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. 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.

Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Otras interacciones potenciales

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. GEFITINIB KEMEX 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 y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia. GEFITINIB KEMEX está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con GEFITINIB KEMEX.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GEFITINIB sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, 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.

Reacciones adversas

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con GEFITINIB) las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3% de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.

El perfil de seguridad presentado en la Tabla 1 está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia post-comercialización de gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas, donde ha sido posible, a las categorías de frecuencia en la Tabla 1 en base a la incidencia de notificaciones comparables de reacciones adversas en el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con GEFITINIB).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100); raros (> 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1 Reacciones Adversas

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 (1,3%), 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).
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.	
	Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1).	
Poco frecuentes	Pancreatitis, perforación gastrointestinal.	
Trastornos hepato biliares	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.
	Poco frecuentes	Hepatitis***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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.
	Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrosis 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.
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.

La frecuencia de RAMs relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal

*Esta reacción puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con IRESSA.

**La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada en el análisis combinado de los ensayos ISEL, INTEREST e IPASS fue del 1,5% (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos de la frecuencia notificada, ya que sus informes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o de que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

***Incluye notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% (10) pacientes en el grupo de gefitinib vs un 1,1% (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de la EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía gefitinib.

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue de aproximadamente un 1% para ambos brazos de tratamiento. La mayoría de las notificaciones de las reacciones adversas tipo EPI procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de EPI entre pacientes de esta raza que recibieron tratamiento con gefitinib y placebo fue de aproximadamente un 3% y un 4% respectivamente. Una reacción adversa del tipo EPI fue fatal, y ésta ocurrió en un paciente que recibía placebo.

En un estudio de seguimiento post-comercialización en Japón (3.350 pacientes) la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían gefitinib fue de un 5,8%. La proporción de reacciones adversas tipo EPI con resultado mortal fue de un 38,6%.

En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparaba GEFITINIB frente a la combinación de quimioterapia Carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con CPNM avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6% en el brazo de tratamiento con GEFITINIB versus un 1,4% en el brazo de tratamiento con Carboplatino/paclitaxel.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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 que promueven 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 el aumento 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 que inhibe selectivamente 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 mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de primera línea

El ensayo fase III aleatorizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia¹ con CPNM avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex-fumadores ocasionales (dejaron de fumar > 15 años atrás y fumaban < 10 paquetes año) o no fumadores (ver Tabla 2).

Tabla 2 Resultados de eficacia para gefitinib versus Carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

Populación	N	Tasas de respuesta objetiva (TRO) e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Variable principal Supervivencia libre de progresión (SLP) ^{ab}	Supervivencia global ^{ab}
Global	1.217	43,0% vs 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
Mutación positiva del EGFR	261	71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Mutación negativa del EGFR	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutación desconocida del EGFR	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 a 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 a 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

a Los valores presentados son para IRESSA frente a carboplatino/paclitaxel.
b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 95% para la "hazard ratio" (HR).
N Número de pacientes aleatorizados.
HR "Hazard ratio" ("hazard ratios" <1 a favor de IRESSA).

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación positiva del EGFR, significativamente más pacientes tratados con GEFITINIB experimentaron

una mejora en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer de pulmón vs Carboplatino/paclitaxel (ver Tabla 3).

Tabla 3 Resultados de calidad de vida para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

Población	N	Tasa de mejora FACT-L QoL ^a % ^b	Tasa de mejora de los síntomas de la LCS ^a % ^b
Global	1.151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
Mutación positiva del EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
Mutación negativa del EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

Los resultados de los índices del resultado del ensayo ("Trial Outcome Index") avalaban los resultados de FACT-L y LCS

^a Los valores presentados son de IRESSA frente a carboplatino/paclitaxel.

N Número de pacientes evaluables para análisis de calidad de vida

QoL Calidad de vida ("Quality of Life")

FACT-L Valoración funcional del tratamiento para cáncer de pulmón ("Functional assessment of cancer therapy-lung").

LCS Subescala de cáncer de pulmón ("Lung cancer subscale").

En el ensayo IPASS, GEFITINIB demostró valores superiores de SLP, TRO, QoL y alivio de síntomas sin diferencia significativa en la supervivencia global en comparación con Carboplatino/paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con CPNM localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores albergaron mutaciones activadoras de la tirosina quinasa del EGFR.

Pacientes pre tratados

El ensayo fase III aleatorizado INTEREST fue llevado a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente quimioterapia basada en platino. En la población global, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre gefitinib y docetaxel (75 mg/m²) en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (ver Tabla 4).

Tabla 4 Resultados de eficacia para gefitinib versus docetaxel en el ensayo INTEREST

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Supervivencia libre de progresión ^{ab}	Variable principal supervivencia global ^{ab}
Global	1.466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Mutación positiva del EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Mutación negativa del EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiáticos ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
No Asiáticos	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a) Los valores presentados son de IRESSA frente a docetaxel.

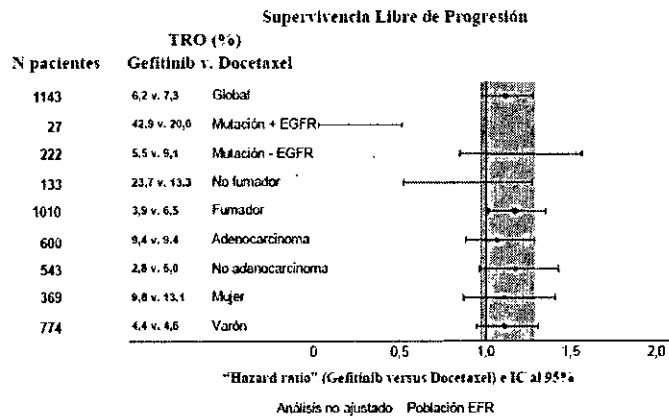
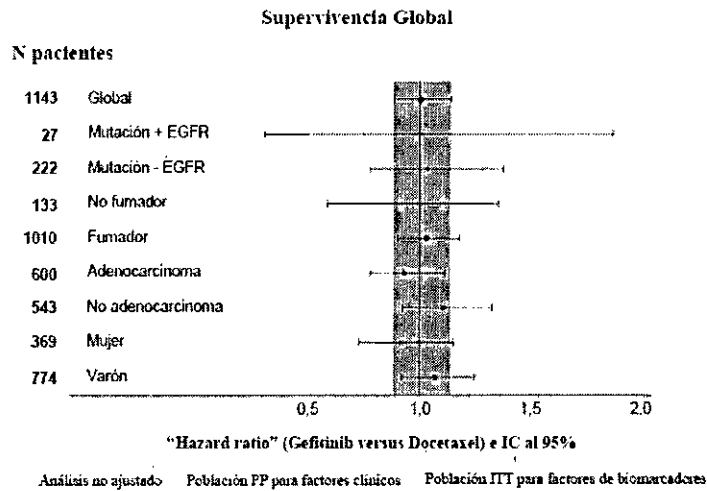
b) "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 96% para la "hazard ratio" (HR) de supervivencia global en la población global, o en otros casos intervalos de confianza al 95% para HR.

c) Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154.

N Número de pacientes aleatorizados.

HR "Hazard ratio" ("hazard ratios") <1 a favor de IRESSA).

Figuras 1 y 2 Resultados de eficacia en subgrupos de pacientes no asiáticos en el estudio INTEREST (N pacientes = Número de pacientes aleatorizados)



El ensayo fase III aleatorizado ISEL, fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes de quimioterapia y que eran refractarios o intolerantes al régimen recibido más recientemente. Se comparó gefitinib más el mejor tratamiento de soporte frente a placebo más el mejor tratamiento de soporte. GEFITINIB no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza (ver Tabla 5).

Tabla 5 Resultados de eficacia para gefitinib versus placebo en el ensayo ISEL

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Tiempo hasta fracaso del tratamiento ^{ab}	Variable principal supervivencia global ^{abc}
Global	1.692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Mutación positiva EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NA vs 4,3 m
Mutación negativa EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
No fumador	375	18,1% vs 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Fumador	1.317	5,3% vs 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiáticos ^d	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
No asiáticos	1.350	6,8% vs 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

- a Los valores presentados son de IRESSA frente a placebo.
b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 95% para HR.
c Prueba del orden logarítmico estratificada para el global; si no, modelo de riesgos proporcionales de cox.
d La raza asiática excluye pacientes de origen indio y se refiere al origen racial de un grupo de pacientes y no necesariamente a su lugar de nacimiento.
N Número de pacientes aleatorizados
NC No calculado para la "hazard ratio" (HR) de supervivencia global ya que el número de acontecimientos es demasiado escaso.
NA No alcanzado.
HR "Hazard ratio" ("hazard ratios") <1 a favor de IRESSA).

El ensayo IFUM, multicéntrico y de un solo brazo, se llevó a cabo en pacientes Caucásicos (n=106) con CPNM con mutación activadora y sensibilizante del EGFR, para confirmar que la actividad de gefitinib es similar en poblaciones Caucásicas y Asiáticas. De acuerdo a la revisión del investigador, la TRO fue del 70% y la mediana de SLP de 9,7 meses. Estos datos son similares a los reportados en el estudio IPASS.

Estado de mutación del EGFR y características clínicas

En un análisis multivariable de 786 pacientes caucásicos se ha observado que las características clínicas de no fumador, histología de adenocarcinoma, y sexo femenino son predictores independientes del estado de mutación positiva del EGFR* (ver Tabla 6). Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

*Tabla 6 Resumen del análisis multivariable de regresión logística para identificar factores que predijeron independientemente la presencia de mutaciones del EGFR en 736 pacientes caucásicos**

Factores que predijeron la presencia de mutación del EGFR	Valor de p	Cocientes de mutación del EGFR	Valor predictivo positivo (9,5% de la población global son mutación positiva del EGFR (M+))
Hábito tabáquico	<0,0001	6,5 veces mayor en no fumadores que en fumadores	28/70 (40%) de los no fumadores son M+
Histología	<0,0001	4,4 veces mayor en adenocarcinoma que en no adenocarcinoma	47/716 (7%) de los fumadores son M+ 63/396 (16%) de los pacientes con histología de adenocarcinoma son M+ 12/390 (3%) de los pacientes con histología de no adenocarcinoma son M+
Sexo	0,0397	1,7 veces mayor en mujeres que en varones	40/235 (17%) de las mujeres son M+ 35/551 (6%) de los varones son M+

*de los siguientes estudios: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

Sobredosis

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintómicamente; en particular debe controlarse la diarrea grave tal y como esté clínicamente indicado. En un ensayo, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1.500 mg a 3.500 mg. En este ensayo la exposición a GEFITINIB KEMEX no aumentó con el incremento de dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría de leves a moderados en cuanto a gravedad, y fueron consecuentes con el perfil de seguridad conocido de GEFITINIB KEMEX.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Datos pre clínicos sobre seguridad

En estudios clínicos no se observaron reacciones adversas, pero las observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

- Atrofia del epitelio corneal y translucencias corneales
- Necrosis papilar renal
- Necrosis hepatocelular e infiltración de macrófagos sinusoidales eosinofílicos

Los datos de estudios *in vitro* indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardiaca (por ejemplo el intervalo QT). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.

Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró gefitinib a ratas durante la

organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embriofetal a la dosis más alta (30 mg/kg/día). Sin embargo en el conejo, se observó una reducción en los pesos fetales a dosis de 20 mg/kg/día y superiores. No existieron malformaciones inducidas por el compuesto en ninguna de las especies. Cuando se administró gefitinib a la rata durante la gestación y el parto, hubo una disminución en la supervivencia de las crías para una dosis de 20 mg/kg/día.

Tras la administración oral de gefitinib marcado con C-14 a ratas lactantes 14 días después del parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron de 11 a 19 veces mayores que en sangre.

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

Durante un estudio de carcinogenicidad a 2 años de duración en ratas se observó un pequeño aunque estadísticamente significativo aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares tanto en ratas macho como hembra y hemangiosarcomas ganglionares mesentéricos en ratas hembra sólo a la dosis más alta (10 mg/kg/día). Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratones, durante el que se observó un pequeño aumento de la incidencia de estos tumores en ratones macho para la dosis intermedia, y tanto en ratones macho como hembra para la dosis más alta. Los efectos alcanzaron significancia estadística para los ratones hembra, pero no para los machos. Tanto en ratones como en ratas no hubo margen en exposición clínica para los niveles sin efecto. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* han mostrado que gefitinib puede tener potencial fototóxico.

Cualquier duda CONSULTE A SU MEDICO

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

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos de 250 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15° HASTA 30 ° C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

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


Firma Digital
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Argentina.

011-4138-1000

anmat

POUSA Jorge Ariel

DU 30602195

CO – DIRECTOR TÉCNICO

Laboratorio Kemex S.A.

30708694173

anmat

GONZALEZ Gustavo Horacio

CUIL 20174468983

27 de enero de 2017

DISPOSICIÓN N° 983

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

CERTIFICADO N° 58273

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000135-14-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

GEFITINIB 250 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

645100

1

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 26 DE ENERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 983

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58273

El Administrador 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 KEMEX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7386

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GEFITINIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): GEFITINIB

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

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

GEFITINIB 250 mg

Excipiente (s)

MANITOL 97 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA 23 mg NÚCLEO
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 12 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 10 mg NÚCLEO
SILICE COLOIDAL 2 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE CALCIO 6 mg NÚCLEO
ALCOHOL POLIVINILICO 3,2 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,64 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,68 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,2 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,16 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,56 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,56 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE02

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CANCER DE PULMON
 NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON MUTACIONES
 ACTIVADORAS DE EGFR-TK

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	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	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	8293/10	E. DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000135-14-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA