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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº 4262

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009368-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IRESSA / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg, aprobada por Certificado Nº 50.894.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 4262

Que a fojas 196 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada IRESSA / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg, aprobada por Certificado Nº 50.894 y Disposición Nº 2929/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 107.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2929/03 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 75 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.894 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009368-12-6

DISPOSICION Nº 4262

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 4262 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.894 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IRESSA / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2929/03.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011824-02-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2241/10.-	Prospectos de fs. 60 a 107, corresponde desglosar de fs. 60 a 75.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.894

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 24 JUL 2012,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009368-12-6

DISPOSICIÓN Nº **4262**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

MGA.

PROYECTO DE PROSPECTO

IRESSA®
GEFITINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Inglesa — Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:
Gefitinib 250 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 163,5 mg; Celulosa microcristalina 50,0 mg; Croscarmelosa sódica 20,0 mg; Povidona 10,0 mg; Lauril sulfato de sodio 1,5 mg; Estearato de magnesio 5,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 7,65 mg; Macrogol 300 1,5 mg; Oxido de hierro rojo CI 77491 0,9 mg;Oxido de hierro amarillo CI 77492 0,9 mg;Dióxido de titanio 0,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE02

INDICACIONES

IRESSA® 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) (Ver "Advertencias y precauciones").
IRESSA® 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Eficacia y seguridad clínica

Tratamiento de primera línea
El ensayo fase III randomizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia[1] con NSCLC 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 1).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N° 17291
AstraZeneca S.A.

[1]China, Hong Kong, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y Tailandia.

Tabla 1 Resultados de eficacia para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel del estudio IPASS

Población	N	**Tasa de respuesta objetiva (ORR) e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos[a]**	**Variable principal Supervivencia libre de progresión (PFS)[ab]**	**Sobrevida global[ab]**
Global	1217	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 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 razón de riesgo HR.
N Número de pacientes randomizados.
HR Razón de riesgo (HRs <1 a favor de **IRESSA®**).

Los resultados de calidad de vida difirieron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación positiva del EGFR, significativamente más pacientes tratados con **IRESSA®** experimentaron una mejoría en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer de pulmón vs carboplatino/paclitaxel (ver Tabla 2).

Tabla 2- Resultados de calidad de vida para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel del estudio IPASS

Población	N	**Tasa de mejora FACT-L QoL[a] %**	**Tasa de mejora de los síntomas de la LCS[a] %**
Global	1151	(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 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.
FACT-L. Valoración funcional del tratamiento para cáncer de pulmón.
LCS. Sub-escala de cáncer de pulmón.

En el ensayo IPASS, **IRESSA®** demostró PFS, ORR, QoL superior y alivio de los síntomas sin una diferencia significativa en sobrevida global comparado con

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

carboplatino/paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con NSCLC localmente avanzado o metastático, cuyos tumores albergan mutaciones activadores de la tirosina quinasa del EGFR.

Pacientes tratados previamente

El ensayo fase III randomizado INTEREST realizado en pacientes con NSCLC 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 cuanto a la supervivencia global, sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (ver Tabla 3).

Tabla 3 Resultados de eficacia para gefitinib versus docetaxel del estudio INTEREST

Población	**N**	**Tasas de respuesta objetiva e IC al 95 % para la diferencia entre tratamientos[a]**	**Sobrevida libre de Progresiónab[ab]**	**Variable principal supervivencia globalab[ab]**
Global	1466	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®** versus docetaxel.

[b] "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 96% para el 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 randomizados.

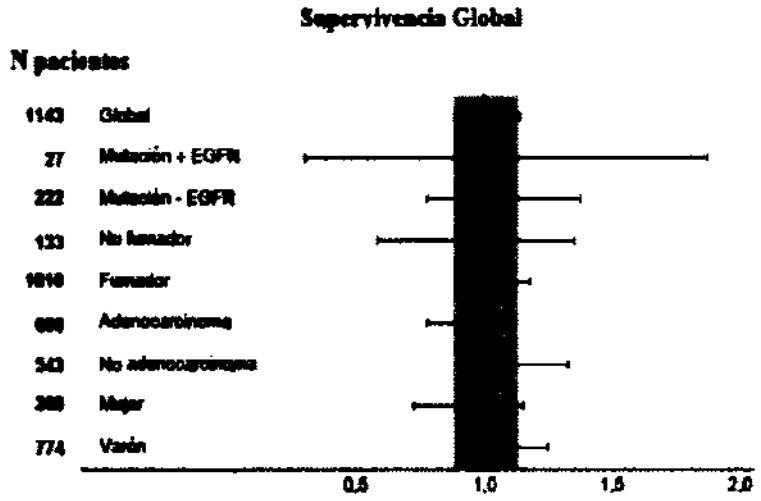
HR Razón de riesgo (HRs <1 a favor de **IRESSA®**).

Figuras 1 y 2. Resultados de eficacia en sub-grupos de pacientes no Asiáticos en el estudio INTEREST (N pacientes = Número de pacientes randomizados)

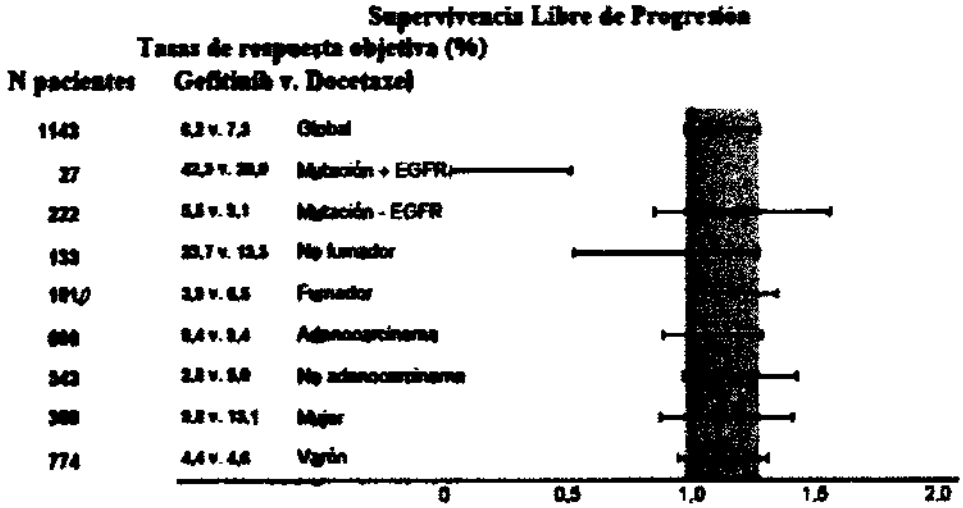
MGA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APOD. A. ADM.
COORDINADORA TECNICA
M.N. Nº 12.201
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS



Razón de riesgo (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%
Análisis no ajustado – Población PP para factores clínicos – Población ITT para factores de biomarcadores



Razón de riesgo (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%
Análisis no ajustado – Población EFR

El ensayo fase III randomizado ISEL, fue realizado en pacientes con NSCLC 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. **IRESSA**® no prolongó la sobrevida en la población global. Los resultados de sobrevida difirieron según el hábito de tabaquismo y raza (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de eficacia para gefitinib versus placebo del estudio 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 sobrevida global[abc]
Global	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %; 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92]	HR 0,89 [0,77; 1,02]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

			3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	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	1317	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	1350	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** versus 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 gobial; 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 randomizados.
NC No calculado para el HR de sobrevida global ya que el número de acontecimientos es demasiado escaso.
NA No alcanzado.
HR Razón de riesgo (HRs <1 a favor de **IRESSA**®).

Estado de mutación del EGFR y características clínicas

En un análisis multivariable de estudios con gefitinib 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 positivo del EGFR* (ver Tabla 5). Los pacientes Asiáticos también presentan una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

*Tabla 5. Resumen del análisis multivariable de regresión logística para identificar factores que predijeron independientemente la presencia de mutaciones del EGFR en 786 pacientes caucásicos**

Factores que predicen 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+))**
Tabaquismo	<0,0001	6,5 veces mayor en no fumadores que	28/70 (40%) de los no fumadores son

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 17261
AstraZeneca S.A.

4 2 6 2 65

		en fumadores	M+ 47/716 (7%) de los fumadores son M+
Histología	<0,0001	4,4 veces mayor en adenocarcinoma que en no adenocarcinoma	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 y 2, IDEAL 1 y 2, INVITE.

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 solubilidad alterada de gefitinib en el estómago (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Distribución

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1400 litros 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.

Metabolismo

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2D6 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 plenamente 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 genotipificados para el estado del CYP2D6.

CLAUDIA PRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
M.N. Nº 12.251
AstraZeneca S.A.

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 se excreta principalmente en forma de metabolitos a través de las heces, siendo la eliminación renal de gefitinib y metabolitos de menos del 4 % de la dosis administrada.

El aclaramiento plasmático total de gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la vida media 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, alcanzando niveles de estado estacionario después de 7 a 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 severa 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 severa. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser clínicamente relevante 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 severa (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}) fueron similares para los grupos con función hepática normal le insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática severa debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes son también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

Datos pre-clínicos de seguridad

Reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero 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

MCA

CLAUDIA BELINO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12351
AstraZeneca S.A.

– Necrosis hepatocelular e infiltración de macrofágos sinusoidales eosinofílicos
Los datos de estudios *in vitro* indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardiaca (por ejemplo el intervalo QT). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.
En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.
Estudios publicados demostraron 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 con 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 11-19 veces mayores que en sangre.
Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.
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) se observó durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas. Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogenicidad de 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 una relevancia 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. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.
Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* han demostrado que gefitinib puede tener potencial fototóxico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas debe iniciar y supervisar el tratamiento con **IRESSA®**.
La posología recomendada de **IRESSA®** es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se omite una dosis de **IRESSA®**, 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 **IRESSA®** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido determinadas. No se observa un uso relevante de **IRESSA®** en las poblaciones pediátricas en la indicación de NSCLC.
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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

adversas. Las concentraciones plasmáticas no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas (ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina de >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con aclaramiento de creatinina de ≤20 ml/min y se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver Propiedades farmacocinéticas).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en función a la edad del paciente (ver Propiedades farmacocinéticas).

Metabolizadores lentos del CYP2D6

No se recomienda un ajuste específico de dosis en pacientes que presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar eventos adversos (ver Propiedades farmacocinéticas).

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 (ver Reacciones Adversas). Se debe discontinuar **IRESSA**® en pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Método 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 triturarlo, 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 (ver Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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)

En el 1,3 % de pacientes tratados con **IRESSA**®, se observó ILD, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal (ver Reacciones Adversas). Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con **IRESSA**® y debe evaluarse inmediatamente al paciente. Si se confirma la ILD, se debe discontinuar el tratamiento con **IRESSA**® y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

Los siguientes factores de riesgo para desarrollar ILD (independientemente de que el paciente recibiese **IRESSA**® o quimioterapia) fueron identificados en un estudio farmacodemiológico caso-control japonés que incluyó a 3159 pacientes con NSCLC tratados con **IRESSA**® o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas: fumador, mal estado funcional (PS ≥ 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50%), diagnóstico reciente de NSCLC (< 6 meses), ILD preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y enfermedad cardiaca concurrente. Se observó un riesgo aumentado de ILD 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 que desarrollaron ILD tratados con **IRESSA**® o quimioterapia fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50%), ILD preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura (≥ 50%).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentadas poco frecuentemente como hepatitis (ver Reacciones Adversas).

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. **IRESSA**® 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 (ver Propiedades farmacocinéticas).

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 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se han reportado elevaciones en el índice internacional normalizado (INR) y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfrina junto con gefitinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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_2 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

CLAUDIA BEVINO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTOR LA TÉCNICA
M.N. Nº 10.251
AstraZeneca S.A.

toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de **IRESSA®** (ver Interacciones y Propiedades farmacocinéticas).
Los datos 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.
Lactosa
IRESSA® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros en cuanto a la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
Precauciones adicionales de uso
Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan:
• cualquier síntoma ocular.
• diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que pueden conducir indirectamente a deshidratación.
Estos síntomas deben ser tratados como se indiquen clínicamente (ver Reacciones Adversas).
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 (CNS) entre los 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el CNS en un niño con un ependimoma en un ensayo con gefitinib solo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con NSCLC tratados con gefitinib.
Se reportó perforación gastrointestinal en pacientes administrados con **IRESSA®**. En la mayoría de los casos esto está asociado con otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o NSAIDS, antecedentes subyacentes de ulceración GI, edad, tabaquismo, o metástasis intestinal en los sitios de perforación.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION
El metabolismo de gefitinib es a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y a través de CYP2D6.
Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib
Estudios *in Vitro* demostraron que gefitinib es un sustrato de 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 (ej., 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. El aumento podría ser más alto en pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6.
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 voluntarios sanos. El paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12251
AstraZeneca S.A.

adversas a gefitinib en situaciones de tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.
No se dispone de datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 en dos veces (ver Características Farmacológicas). Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.
Sustancias activas que pueden reducir 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 **IRESSA®**. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).
El tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) en voluntarios sanos redujo el AUC medio de gefitinib en un 83% (ver Advertencias y Precauciones).
Las sustancias que causan una elevación sostenida significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de **IRESSA®**. Dosis altas de antiácidos de corta acción pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. La administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 en voluntarios sanos, dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47% (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).
Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib
Estudios *in vitro* demostraron 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. Tal aumento podría ser potencialmente relevante para sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considera el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para productos con una ventana terapéutica estrecha.
Gefitinib inhibe la proteína transportadora BCRP *in vitro,* pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.
Otras interacciones potenciales
Se han reportado elevaciones del INR y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina concomitantemente (ver Advertencias y Precauciones).
Embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de no quedar embarazadas durante el tratamiento.
Embarazo
No se dispone de datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (ver Datos pre-clínicos de seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debería utilizarse **IRESSA®** durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.
Lactancia

MGA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 11.261
AstraZeneca S.A.

Se desconoce si gefitinib se excreta en la leche materna. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la lecha de ratas (ver Datos pre-clínicos de seguridad). **IRESSA®** está contraindicado durante la lactancia y por lo tanto debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento con IRESSA (ver Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

La influencia de **IRESSA®** sobre la capacidad de conducir o usar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se reportó astenia durante el tratamiento con gefitinib. Por lo tanto, los pacientes que experimentan este síntoma deben tener precaución al conducir o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2462 pacientes tratados con **IRESSA®**) las reacciones adversas al medicamento (ADRs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, son diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo erupción, acné, sequedad de la piel y prurito). Las ADRs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes presentaron una ADR grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento por una ADR.

Se observó enfermedad pulmonar intersticial (ILD) en el 1,3% de los pacientes, a menudo grave (CTC grado 3-4). Se reportaron casos con resultados mortales.

El perfil de seguridad presentado en la Tabla 7 se basa en el programa de desarrollo clínico de gefitinib y en la experiencia post-comercialización. Se asignaron las reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 7 en base a la incidencia de reportes comparables de reacciones adversas en un análisis combinado de los ensayos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2462 pacientes tratados con **IRESSA®**).

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), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 7 Reacciones adversas

Reacciones adversas por clases de órganos y sistemas y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2)
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y ojo seco*, principalmente leve (CTC grado 1)
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces asociado con crecimiento aberrante de las pestañas.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácico, y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se reportaron casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderado (CTC grado 1 ó 2).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
M.N. Nº 13361
AstraZeneca S.A.

		Vómitos, principalmente leve o moderado (CTC grado 1 ó 2). Náuseas, principalmente leve (CTC grado 1)
		Estomatitis, predominantemente leve en naturaleza (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación, secundario a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
		Boca seca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Pancreatitis; perforación gastrointestinal.
Trastornos hepatibiliares	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
		Elevaciones en bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Poco frecuentes	Hepatitis ***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente erupción pustulosa leve o moderada (CTC grado 1 ó 2), a veces con picazón y sequedad cutánea, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas.
		Alopecia.
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas**, incluyendo angioedema y urticaria
	Raros	Estados bullosos incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Jonson y eritema multiforme.
		Vasculitis cutánea.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre
		Proteinuria
		Cistitis
	Raros	Cistitis hemorrágica
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuente	Pirexia

La frecuencia de los ADRs 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.

HGA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N° 12281
AstraZeneca S.A.

* 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 reportada 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 reportada, ya que sus reportes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.
*** Esto incluye reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos dio lugar a resultados mortales.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

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

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la ILD en la población global fue de aproximadamente un 1% para ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los reportes de las reacciones adversas tipo ILD procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de ILD 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 ILD fue fatal, y ocurrió en un paciente que recibía placebo.

En un estudio de vigilancia post-comercialización en Japón (3350 pacientes) la tasa reportada de reacciones adversas de tipo ILD en pacientes que recibían gefitinib fue de un 5,8%. La proporción de reacciones adversas tipo ILD con resultado mortal fue de un 38,6%.

En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1217 pacientes en el que se comparaba **IRESSA®** frente a la combinación de quimioterapia carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con NSCLC avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo ILD fue de un 2,6% en el brazo de tratamiento con **IRESSA®** versus un 1,4% en el brazo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis de gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos de fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1000 mg. Se observó un aumento de frecuencia y gravedad de algunas reacciones adversas, principalmente diarrea y erupción cutánea. Las reacciones adversas asociadas con sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular la diarrea grave debe ser tratada como se indique clínicamente. En un estudio, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis desde 1500 mg a 3500 mg. La exposición de **IRESSA®** en este estudio no aumentó con el aumento de dosis, las reacciones adversas fueron en la mayoría leves a moderadas en gravedad, y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de **IRESSA®**.

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.

PRESENTACIONES:

Envases por 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12291
AstraZeneca S.A.

MODO DE CONSERVACIÓN
Conservar por debajo de 30°C en su envase original.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.894.
Elaborado en AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, UK.
AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

IRESSA® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión: Mayo 2012 (CPP EMEA 09/11/48217)
Disposición ANMAT Nro.

MGA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12.241
AstraZeneca S.A.