



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

**DISPOSICIÓN N° 8989**

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004664-17-5 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IRESSA / GEFITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg, aprobada por Certificado N° 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 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

VP  
H  
MSA



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

**DISPOSICIÓN N°**

**8989**

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada IRESSA / GEFITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg, aprobada por Certificado N° 50.894 y Disposición N° 2929/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 156 a 206, para los prospectos y de fojas 70 a 84, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2929/03 la información para el paciente autorizada por las fojas 70 a 74, de las aprobadas en el artículo anterior, las que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8989**

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2929/03 los prospectos autorizados por las fojas 156 a 172 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - 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 N° 50.894 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004664-17-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**8989**

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*U*

*UP*

*MCA*



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8989** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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, GEFITINIB 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2929/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011824-02-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7362/12 (Prospectos).- Información para el paciente: -----	Prospectos de fs. 156 a 206, corresponde desglosar de fs. 156 a 172. Información para el paciente de fs. 70 a 84, corresponde desglosar de fs. 70 a 74.-

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



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
50.894 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **31 JUL. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-004664-17-5

DISPOSICIÓN N°

**8989**

Jfs

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

UP

MOA

B989



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

1 JUL. 2017

**IRESSA®**  
**GEFITINIB 250 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

**COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido recubierto contiene: gefitinib 250 mg. Excipientes: lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; povidona; lauril sulfato de sodio; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; macrogol 300; óxido de hierro rojo CI 77491; óxido de hierro amarillo CI 77492; dióxido de titanio; c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Inhibidor de la proteína quinasa.  
Código ATC: L01XE02

**INDICACIONES:**

**IRESSA®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (Ver Advertencias y precauciones).

**CARACTERÍSTICAS 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 claves 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 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.

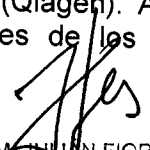
Gefitinib es una molécula pequeña que inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y es un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea del tratamiento. No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

Las mutaciones activadoras comunes del EGFR (deleción del exón 19; L858R) tienen datos de respuesta robustos que apoyan la sensibilidad a gefitinib; por ejemplo, una supervivencia libre de progresión con una HR (IC al 95%) de 0,489 (0,336, 0,710) para gefitinib frente al doblete de quimioterapia [WJTOG3405]. El dato de respuesta a gefitinib es más escaso en pacientes cuyos tumores contienen las mutaciones menos comunes; los datos disponibles indican que G719X, L861Q y S7681 son mutaciones sensibilizantes; y T790M sólo o inserciones del exón 20 por sí solos son mecanismos de resistencia.

**ADN Tumoral Circulante (ADNtc)**

En el ensayo IFUM, se evaluó el estado de la mutación en muestras tumorales y del ADNtc obtenidas de plasma, usando el kit de Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Ambas muestras del ADNtc y tumorales fueron evaluables para 652 pacientes de los 1.060

*LOA*

  
FARM. JULIAN FIORI  
Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 15611 - M.P. 20180

seleccionados. La tasa de respuesta objetiva (TRO) en aquellos pacientes en los que la mutación tumoral y la mutación en el ADNtc eran positivas fue del 77% (IC al 95%: 66% a 86%) y en aquellos en los que sólo la mutación tumoral fue positiva 60% (IC al 95%: 44% a 74%).

**Tabla 1 - Resumen del estado basal de la mutación para las muestras tumorales y del ADNtc en todos los pacientes elegidos evaluables para ambas muestras.**

Medida	Definición	Tasa IFUM % (IC)	IFUM N
Sensibilidad	Proporción de tumores M+ que son M+ en el ADNtc	65,7 (55,8, 74,7)	105
Especificidad	Proporción de tumores M- que son M- en el ADNtc	99,8 (99,0, 100,0)	547

Estos datos son consecuentes con el análisis exploratorio del subgrupo japonés, planificado previamente en el IPASS (Goto 2012). En ese estudio se empleó el ADNtc obtenido del suero, no del plasma para el análisis de la mutación del EGFR, empleando el Kit del Test de Mutación del EGFR (DxS) (N=86). En este estudio, la sensibilidad fue del 43,1%, la especificidad del 100%.

*Eficacia y seguridad clínica:*

Tratamiento de primera línea:

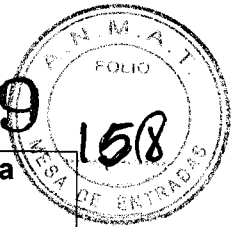
El ensayo fase III randomizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia<sup>1</sup> con CPNM avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex-fumadores ocasionales (dejaron de fumar ≥15 años atrás y fumaban ≤10 paquetes/año) o no fumadores (ver Tabla 2).

<sup>1</sup>China, Hong Kong, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y Tailandia.

**Tabla 2 – Resultados de eficacia para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS**

Población	N	Tasa de respuesta objetiva (ORR) e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos <sup>a</sup>	Variable principal sobrevida libre de progresión (SLP) <sup>ab</sup>	Sobrevida global <sup>ab</sup>
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

MM



Población	N	Tasa de respuesta objetiva (ORR) e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos <sup>a</sup>	Variable principal sobrevida libre de progresión (SLP) <sup>ab</sup>	Sobrevida global <sup>ab</sup>
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

<sup>a</sup> Los valores presentados son para **IRESSA**<sup>®</sup> frente a carboplatino/paclitaxel.

<sup>b</sup> "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**<sup>®</sup>).

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 **IRESSA**<sup>®</sup> experimentaron una mejoría 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 del estudio IPASS**

Población	N	Tasa de mejora FACT-L QoL <sup>a</sup> %	Tasa de mejora de los síntomas de la LCS <sup>a</sup> %
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.

<sup>a</sup> Los valores presentados son de **IRESSA**<sup>®</sup> 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. Sub-escala de cáncer de pulmón (Lung cancer subscale).

En el ensayo IPASS, **IRESSA**<sup>®</sup> demostró SLP, TRO, QoL superior y alivio de los síntomas sin una diferencia significativa en sobrevida global comparado con carboplatino/paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con NSCLC localmente avanzado o metastático, cuyos tumores albergan mutaciones activadores de la tirosina quinasa del EGFR.

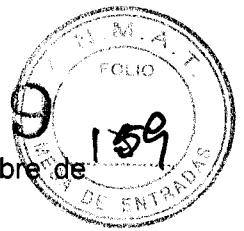
Pacientes tratados previamente:

El ensayo fase III randomizado INTEREST realizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático que habían recibido previamente quimioterapia basada en platino.

En la población global, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre



8989



gefitinib y docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) en cuanto a la sobrevida global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (ver Tabla 4).

**Tabla 4 – 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 <sup>a</sup>	Sobrevida libre de progresión <sup>ab</sup>	Variable principal sobrevida global <sup>ab</sup>
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] <sup>c</sup> 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 <sup>c</sup>	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

<sup>a</sup> Los valores presentados son de **IRESSA**<sup>®</sup> versus docetaxel.

<sup>b</sup> "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.

<sup>c</sup> Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154.

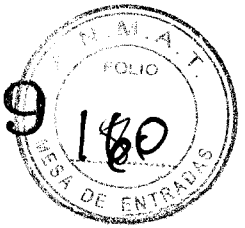
N Número de pacientes randomizados.

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

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

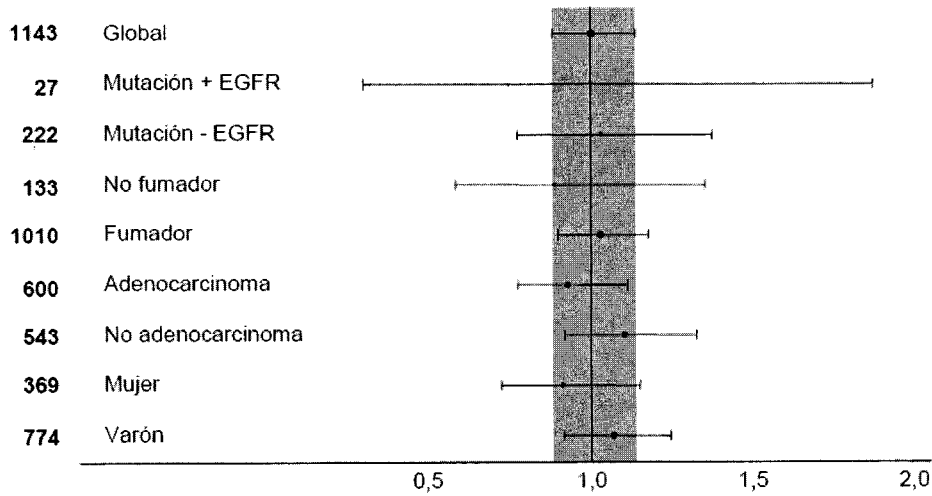
  
FARM. JUAN FIORI  
Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 15611 - M.P. 20180

MOA



**Supervivencia Global**

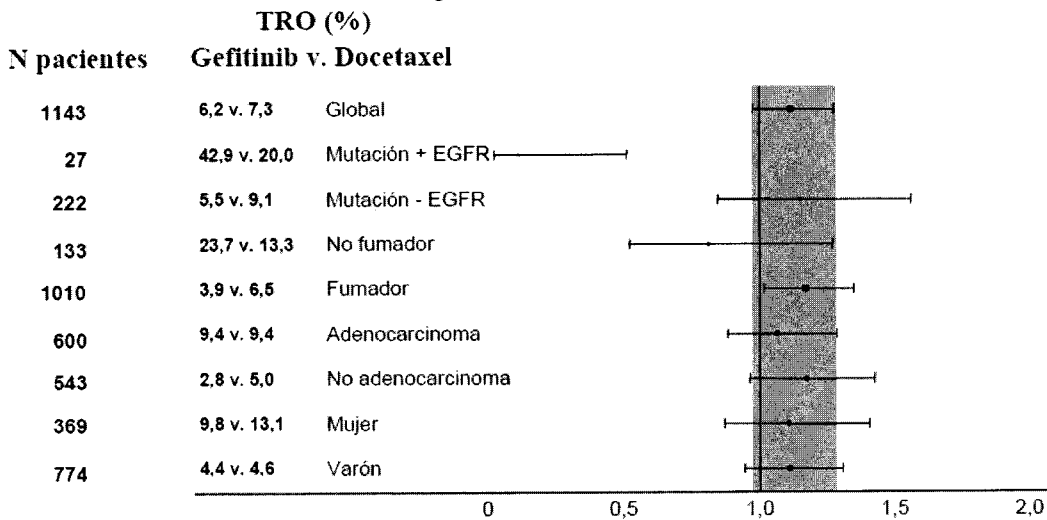
**N pacientes**



“Hazard ratio” (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%

Análisis no ajustado    Población PP para factores clínicos    Población ITT para factores de biomarcadores

**Supervivencia Libre de Progresión**



“Hazard ratio” (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%

Análisis no ajustado    Población EFR

El ensayo fase III randomizado ISEL, fue realizado 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. **IRESSA®** no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de sobrevida difirieron según el hábito de tabaquismo y raza (ver Tabla 5).

FARM. JUAN FIORI  
 Director Técnico - Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 15611 - M.P. 20180

MOA

Tabla 5– 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 <sup>a</sup>	Tiempo hasta fracaso del tratamiento <sup>ab</sup>	Variable principal sobrevida global <sup>abc</sup>
Global	1692	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	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 <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> Los valores presentados son de **IRESSA**<sup>®</sup> versus placebo.

<sup>b</sup> "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 95 % para HR.

<sup>c</sup> Prueba del orden logarítmico estratificada para el global; si no, modelo de riesgos proporcionales de cox.

<sup>d</sup> 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**<sup>®</sup>).

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 positivo del EGFR\* (ver Tabla 6). Los pacientes Asiáticos también presentan 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 786 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+))
Tabaquismo	<0,0001	6,5 veces mayor en no fumadores que en fumadores	28/70 (40%) de los no fumadores son 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<sub>1</sub>.

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 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 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 el 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 del gefitinib.

Se ha demostrado *in vitro* que la formación de O-desmetil gefitinib es vía CYP2D6. El papel de CYP2D6 en el clearance metabólico de gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico en voluntarios sanos genotipificados 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 se excreta principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de gefitinib y metabolitos de menos del 4 % de la dosis administrada.

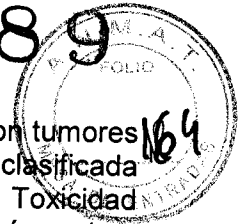
El clearance plasmático total de gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzando niveles de estado estacionario después de 7 a 10 dosis. En 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 clearance 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 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 grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se mostró que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el clearance plasmático total ( $C_{maxSS}$ ) y la exposición en el estado estacionario ( $AUC_{24SS}$ ) eran similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. 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:

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 el proceso de repolarización del potencial cardiaco (por ejemplo el intervalo QT). La experiencia clínica no ha mostrado una asociación causal entre la prolongación del intervalo QT y gefitinib.

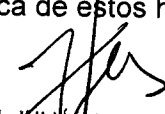
En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.

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 embrionario 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.

Durante un estudio de carcinogenicidad de 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 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.

  
FARM. JULIA FIORI  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 15611 - M.P. 20180

MPS



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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **IRESSA**<sup>®</sup> se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas.

### Posología

La posología recomendada de **IRESSA**<sup>®</sup> es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de **IRESSA**<sup>®</sup>, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un período 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 **IRESSA**<sup>®</sup> en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para gefitinib en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

### *Insuficiencia hepática:*

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (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 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 clearance de creatinina de >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con clearance de creatinina de ≤20 ml/min y se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

### *Pacientes de edad avanzada:*

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

### *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 (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*). Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben dejar de tomar gefitinib 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 tragarse 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 tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso ocasionalmente, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). Se debe enjuagar el vaso con medio vaso de agua, que debe tomarse también. La dispersión también puede ser administrada a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.  
Lactancia (ver *Embarazo y lactancia*).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Cuando se considere el uso de **IRESSA**<sup>®</sup>, como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que en todos los pacientes se realice la evaluación de la mutación del EGFR en el tejido tumoral. En el caso de que una muestra tumoral no sea evaluable, entonces puede ser utilizado el ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de sangre (plasma).

Para la determinación del estado de la mutación del EGFR en tumores o en el ADNtc, sólo deben utilizarse pruebas robustas, seguras y sensibles con utilidad demostrada, para evitar falsos negativos o falsos positivos (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

En el 1,3 % de pacientes tratados con gefitinib, se observó EPI, 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**<sup>®</sup> y debe evaluarse inmediatamente al paciente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con **IRESSA**<sup>®</sup> y se debe tratar adecuadamente al paciente.

En un estudio farmacoepidemiológico 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 **IRESSA**<sup>®</sup> o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS  $\geq$  2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC ( $\leq$  50%), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada ( $\geq$  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 **IRESSA**<sup>®</sup> 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 ( $\leq$  50%), EPI preexistente, edad avanzada ( $\geq$  65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ( $\geq$  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), presentadas poco frecuentemente como hepatitis (ver *Reacciones adversas*). 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 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 (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### 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 (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. Al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o eventos hemorrágicos (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). 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 una elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H<sub>2</sub> 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 (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*).

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

#### Lactosa

**IRESSA®** contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

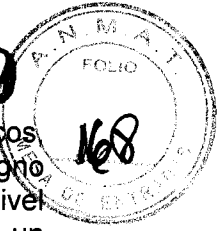
#### **Precauciones adicionales de uso:**

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si desarrollan diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que pueden conducir indirectamente a deshidratación. Estos síntomas deben ser tratados como se indique clínicamente (ver *Reacciones adversas*).

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

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

L02



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 ependimoma en un ensayo con gefitinib solo. 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 tratados con gefitinib. En la mayoría de los casos esto está asociado con otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, antecedentes subyacentes de ulceración GI, edad, tabaquismo o metástasis intestinal en los sitios de perforación.

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

El metabolismo de gefitinib es a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y a través de CYP2D6.

##### Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib:

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

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el clearance 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. 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 esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.

##### Principios activos 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 este. 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% (ver *Advertencias y precauciones*).

Las sustancias que causan una elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y, por lo tanto, reducir su eficacia. Dosis altas de antiácidos de corta acción 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 produce elevaciones



prolongadas en el pH gástrico  $\geq 5$  dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47% (ver *Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas*).

**Principios activos 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*).

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

***Mujeres en edad fértil:***

Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de no quedar embarazadas durante el tratamiento.

***Embarazo:***

No existen 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. **IRESSA®** no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

***Lactancia:***

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

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias:**

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:**

**Resumen del perfil de seguridad**

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2462 pacientes tratados con **IRESSA®**) 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 de la piel y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes presentaron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento por una RAM.

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

MAN



### Tabla de reacciones adversas

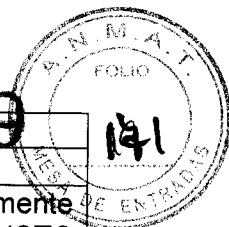
El perfil de seguridad presentado en la Tabla 7 se basa en el programa de desarrollo clínico de gefitinib y en la experiencia post-comercialización. Se asignaron las reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 7 en base a la incidencia de reportes comparables de reacciones adversas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

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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. 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 reportaron 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. Boca seca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
Poco frecuentes	Pancreatitis.	
	Perforación gastrointestinal.	
Trastornos hepatobiliares	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.



Reacciones adversas por clases de órganos y sistemas y frecuencia		
	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 picazón y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas. Alopecia.
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas (1,1%), incluyendo angioedema y urticaria.
	Raros	Estados bullosos incluyendo necrólisis 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
	Raros	Cistitis hemorrágica
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuente	Pirexia.

La frecuencia de los 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 gefitinib.

\*\*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 EPI fue de un 1,4% (10 pacientes) en el grupo de gefitinib vs un 1,1% (8 pacientes) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de EPI fue mortal, y ocurrió en un paciente tratado con 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 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 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 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 CPNM avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6% en el brazo de tratamiento con IRESSA® versus un 1,4% en el brazo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

MBA

8989



#### 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### **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 en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247.*

*Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, Haedo, B1706EQL, Buenos Aires. Tel: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.894. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

**IRESSA**<sup>®</sup> es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.

MOA

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**(Información para el paciente)**

**IRESSA®**  
**GEFITINIB 250 mg**  
 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es **IRESSA®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **IRESSA®**
3. Cómo tomar **IRESSA®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **IRESSA®**
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es IRESSA® y para qué se utiliza**

**IRESSA®** contiene el principio activo gefitinib, el cual bloquea una proteína llamada "receptor del factor de crecimiento epidérmico" (EGFR). Esta proteína está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales.

**IRESSA®** se emplea para tratar adultos con cáncer de pulmón no microcítico. Este cáncer es una enfermedad en la que se forman células malignas (cancerosas) a partir de los tejidos del pulmón.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IRESSA®**

**No tome IRESSA®**

- si es alérgico a gefitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **IRESSA®**:

- si tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón. Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con **IRESSA®**.
- si alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

**Niños y adolescentes**

**IRESSA®** no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

MOA

### Otros medicamentos e IRESSA®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenitoína o carbamazepina (para la epilepsia).
- Rifampicina (para la tuberculosis).
- Itraconazol (para infecciones por hongos).
- Barbitúricos (un tipo de medicamento empleado para problemas de sueño).
- Plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, usada para la depresión y ansiedad).
- Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas-H2 y antiácidos (para úlceras, indigestión, ardor de estómago y para reducir ácidos en el estómago).

Estos medicamentos pueden afectar al mecanismo por el que actúa IRESSA®.

- Warfarina (un anticoagulante oral para prevenir coágulos sanguíneos). Si está tomando un medicamento que contiene este principio activo, su médico puede necesitar realizarle análisis de sangre más a menudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si tiene dudas, consulte con su médico antes de tomar IRESSA®.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, puede estarlo o está en periodo de lactancia.

Se recomienda evitar quedar embarazada durante el tratamiento con IRESSA®, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.

No tome IRESSA® si está en periodo de lactancia por la seguridad de su bebé.

### Conducción y uso de máquinas

Si se siente débil mientras toma este medicamento, tenga cuidado al conducir o utilizar herramientas o máquinas.

### IRESSA® contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### 3. Cómo tomar IRESSA®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- La dosis recomendada es un comprimido de 250 mg al día.
- Tome el comprimido aproximadamente a la misma hora cada día.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- No tome antiácidos (para reducir el nivel de ácido de su estómago) 2 horas antes o 1 hora después de tomar IRESSA®.

Si tiene problemas para tragar el comprimido, disuélvalo en medio vaso de agua (sin gas). No use ningún otro líquido. No triture el comprimido. Remueva el agua hasta que el comprimido se haya disuelto. Esto puede tardar hasta 20 minutos. Beba el líquido inmediatamente. Para asegurar que se ha bebido todo el medicamento, enjuague bien el vaso con medio vaso de agua y bébaselo.

Si toma más IRESSA® del que debe





8989

Si ha tomado más comprimidos de los que debía, contacte con su médico inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

#### Si olvidó tomar IRESSA®

Lo que debe hacer si olvida tomar un comprimido depende de cuánto tiempo falta hasta su próxima dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis: tome el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde. Luego tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis: no tome el comprimido olvidado. Luego, tome el siguiente comprimido en el horario habitual.

No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, IRESSA® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos – puede necesitar tratamiento médico urgente:**

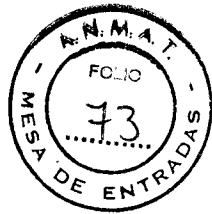
- Reacción alérgica (frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, labios, lengua o garganta hinchadas, dificultad para tragar, habones, urticaria y dificultad para respirar.
- Dificultad grave para respirar, o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar, posiblemente con tos o fiebre. Esto puede significar que tiene una inflamación de los pulmones denominada "enfermedad pulmonar intersticial". Esto puede afectar aproximadamente a 1 de cada 100 pacientes que toman IRESSA® y puede suponer un riesgo para la vida.
- Reacciones cutáneas graves (raras) que afectan a zonas extensas de su cuerpo. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento, dolor, úlceras, ampollas, y descamación de la piel. También puede afectar a los labios, nariz, ojos y genitales.
- Deshidratación (frecuentes) causada por diarrea persistente o grave, vómitos (ganas de vomitar), náuseas (sensación de malestar) o pérdida del apetito.
- Problemas oculares (poco frecuentes), como dolor, enrojecimiento, ojos llorosos, sensibilidad a la luz, cambios en la visión o retraimiento de las pestañas. Esto puede significar que tiene una úlcera en la superficie del ojo (córnea).

**Informe a su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos adversos:**

**Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Reacciones cutáneas como erupción de tipo acné, que a veces se presenta como picor con sequedad y/o grietas en la piel
- Pérdida de apetito

MOA



- Debilidad
- Enrojecimiento o dolor de boca
- Aumento de la enzima hepática alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar **IRESSA®**.

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- Sequedad de boca
- Enrojecimiento y dolor de párpados
- Problemas en las uñas
- Pérdida de cabello
- Fiebre
- Hemorragia (como sangrado por la nariz o sangre en su orina)
- Proteínas en su orina (se detecta en un análisis de orina)
- Aumento de bilirrubina y de otra enzima hepática conocida como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar **IRESSA®**.
- Aumento de niveles de creatinina en los análisis de sangre (relacionado con la función del riñón)
- Cistitis (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente)

**Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas**

- Inflamación del páncreas. Los síntomas incluyen dolor muy grave en la parte superior del área del estómago y náuseas y vómitos intensos.
- Inflamación del hígado. Los síntomas pueden incluir una sensación de malestar general, con o sin posible ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos). Este efecto adverso es poco frecuente; sin embargo, algunos pacientes han fallecido debido a ello.
- Perforación gastrointestinal.

**Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas**

- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel. Esto puede tener la apariencia de hematoma o zonas de erupción cutánea que no desaparecen tras presionarlas.
- Cistitis hemorrágica (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente, con presencia de sangre en la orina).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de IRESSA®**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster.

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

MCA



## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de IRESSA®

- El principio activo es gefitinib. Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib.
- Los demás componentes lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; povidona; lauril sulfato de sodio; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; macrogol 300; óxido de hierro rojo CI 77491; óxido de hierro amarillo CI 77492; dióxido de titanio.

### Aspecto del producto:

**IRESSA®** es un comprimido redondo marrón, marcado con "IRESSA 250" por un lado y liso por el otro.

**Presentaciones de IRESSA®:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

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

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

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

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, Haedo, B1706EQL, Buenos Aires. Tel: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.894. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

**IRESSA®** es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.

1002