



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2241

BUENOS AIRES, 10 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002851-10-5 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 para la Especialidad Medicinal denominada IRESSA / GEFITINIB 250mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250mg, 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.

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.

Que a fojas 159 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2241

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 250mg, aprobada por Certificado N° 50.894 y Disposición N° 2929/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 51 a 64, 65 a 78, 79 a 92.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2929/03 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 64, 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 N° 50.894 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 22411

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002851-10-5

DISPOSICION N°

js

22411

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2241 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 250mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250mg.-

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.	Anexo de Disposición N° 0125/10.-	Prospectos de fs. 51 a 64, 65 a 78, 79 a 92, corresponde desglosar de fs. 51 a 64.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"


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 **10 MAY 2010** del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002851-10-5

DISPOSICIÓN N°

js

2241


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

224-11



PROYECTO DE PROSPECTO

IRESSA®
GEFITINIB 250 mg
 Comprimidos recubiertos

Industria Reino Unido

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Gefitinib.....	250 mg
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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Gefitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), comúnmente expresado en tumores humanos sólidos de origen epitelial. La inhibición de la actividad tirosina quinasa del EGFR inhibe el crecimiento tumoral, la metástasis y la angiogénesis y aumenta la apoptosis de las células tumorales.

GERMAN D. PEZZENA
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A
 M.N. 12.711

2241



Los pacientes que nunca han fumado, que tienen un tipo histológico de adenocarcinoma, o que son de sexo femenino o de origen asiático, tienen una mayor probabilidad de obtener beneficios del tratamiento con IRESSA, ya que estas características clínicas también se asocian con una mayor proporción de tumores positivos para mutaciones del EGFR.

Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, el gefitinib muestra una distribución extensa y una depuración rápida, con una vida media de eliminación de 48 horas en promedio. Después de la administración oral a pacientes con cáncer, el gefitinib muestra una absorción relativamente lenta y una vida media terminal de 41 horas en promedio. La administración del gefitinib una vez al día da lugar a una acumulación de 2 a 8 veces, y la exposición alcanza un estado de equilibrio después de 7 a 10 dosis. En el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas circulantes normalmente no varían en una amplitud de más de 2 a 3 veces durante el intervalo de administración de 24 horas.

Absorción

Después de la administración oral de IRESSA, las concentraciones plasmáticas máximas de gefitinib normalmente se alcanzan de 3 a 7 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es del 59% en pacientes con cáncer. Los alimentos no alteran de manera significativa la exposición al gefitinib. En un estudio con voluntarios sanos en quienes se mantuvo el pH gástrico en un nivel superior a 5, la exposición al gefitinib disminuyó un 47% (Ver "Advertencias y precauciones" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Distribución:

En el estado de equilibrio, el volumen medio de distribución del gefitinib es de 1400 litros, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. El gefitinib se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente un 90%. El gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glucoproteína ácida $\alpha 1$.

Metabolismo:

Los datos *in vitro* indican que la CYP3A4 es la principal isoenzima del citocromo P450 implicada en el metabolismo oxidativo del gefitinib.

Los estudios *in vitro* han demostrado que es limitado el potencial del gefitinib para inhibir la CYP2D6. En un estudio clínico en pacientes, el gefitinib se administró de manera concomitante con el metoprolol (un sustrato de CYP2D6), ocasionando un pequeño aumento (35%) de la exposición al metoprolol, que se consideró sin importancia clínica.

El gefitinib no mostró efectos de inducción de enzimas en estudios en animales, y no produjo una inhibición significativa (*in vitro*) de alguna otra enzima del citocromo P450.

En el metabolismo del gefitinib se han identificado tres sitios de biotransformación: metabolismo del grupo N-propilmorfolino, desmetilación del grupo metoxi sustituyente en la quinazolina y desfluoración oxidativa del



BERMAN D. PEZZETTI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

grupo fenilo halogenado. Se han identificado perfectamente cinco metabolitos en extractos fecales y el principal componente fue el O-desmetil-gefitinib, aunque representó solamente el 14% de la dosis.

En el plasma humano se han identificado perfectamente 8 metabolitos. El metabolito principal es el O-desmetil-gefitinib, que fue 14 veces menos potente que el gefitinib para inhibir el crecimiento celular estimulado por el EGFR y que no inhibió el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica del gefitinib.

Se ha demostrado que la producción de O-desmetil-gefitinib es mediada *in vitro* por la enzima CYP2D6. La función de la CYP2D6 en la depuración metabólica del gefitinib se evaluó en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos cuyo genotipo para la CYP2D6 se había determinado. En los "metabolizadores lentos" no se produjeron concentraciones detectables de O-desmetil-gefitinib. La exposición al gefitinib mostró una gran variabilidad y superposición entre los grupos de metabolizadores rápidos y lentos, pero la exposición media al gefitinib fue 2 veces mayor en el grupo de metabolizadores lentos. La exposición media máxima que logra alcanzar un sujeto que carece de CYP2D6 activa puede revestir una importancia clínica puesto que las reacciones adversas dependen de la dosis y de la exposición.

Eliminación:


La depuración total del gefitinib del plasma es de aproximadamente 500 ml/min. La excreción se efectúa principalmente por vía fecal, y la eliminación renal del gefitinib y de sus metabolitos representa menos del 4% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

En los análisis de datos poblacionales obtenidos en pacientes con cáncer, no se han identificado relaciones entre la concentración mínima prevista en el estado de equilibrio y los siguientes factores: edad, peso corporal, sexo, raza o depuración de creatinina del paciente.

En un estudio de fase I, sin enmascaramiento, que investigó la administración de una dosis única de 250 mg de gefitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (según la clasificación de Child-Pugh), se produjo un aumento de la exposición en todos los grupos con respecto al grupo de sujetos de control sanos. Se observó en promedio un aumento de 3.1 veces de la exposición al gefitinib en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos padecían cirrosis y algunos hepatitis. Este aumento de la exposición puede ser de importancia clínica dada la relación que existe entre las reacciones adversas y la dosis y la exposición al gefitinib.

El gefitinib se ha evaluado en un estudio clínico que incluyó 41 pacientes con tumores sólidos y una función hepática normal o una disfunción



GERMAN D. ROZZI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

2247

hepática moderada o grave debido a metástasis hepáticas. Este estudio demostró que después de la administración diaria de 250 mg de IRESSA, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio, la depuración total del plasma y la exposición en el estado de equilibrio ($C_{max,ss}$, AUC_{24ss}) fueron similares entre los grupos con función hepática normal y aquellos con disfunción hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con disfunción hepática grave debido a metástasis hepáticas sugirieron que sus exposiciones en el estado de equilibrio también fueron similares a aquellas de los pacientes con función hepática normal.

Datos pre-clínicos de seguridad

El gefitinib no mostró un potencial genotóxico.

Como se esperaba en vista de la actividad farmacológica del gefitinib, en ratas disminuyó la fecundidad de las hembras con la dosis de 20 mg/kg al día. Al administrarse el gefitinib durante la organogénesis, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario de ratas con la dosis máxima (30 mg/kg/día), mientras que en conejos disminuyó el peso de los fetos a partir de la dosis de 20 mg/kg/día. En ninguna de estas dos especies se observaron malformaciones provocadas por el compuesto. Al administrarse dosis de 20 mg/kg/día a ratas durante toda la gestación hasta el parto, disminuyó la supervivencia de las crías (Ver "Embarazo y lactancia").

Después de la administración oral de gefitinib marcado con carbono-14 a ratas 14 días después del parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron mayores que en la sangre (Ver "Embarazo y lactancia").


Los resultados de estudios preclínicos (*in vitro*) indican que el gefitinib es capaz de inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (por ejemplo el intervalo QT). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas reveló un aumento leve, pero estadísticamente significativo, de la incidencia de adenomas hepatocelulares en ratas machos y hembras y de hemangiosarcomas de los ganglios linfáticos mesentéricos en ratas hembras tratadas con la máxima dosis únicamente (10 mg/kg al día). En un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratones también se observó un pequeño aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en ratones machos tratados con 50 mg/kg al día, y en ratones machos y hembras tratados con la máxima dosis de 90 mg/kg al día (dosis reducida de 125 a 90 mg/kg al día desde la semana 22). Los efectos fueron estadísticamente significativos en los ratones hembras pero no en los machos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio IPASS:

Un estudio clínico de fase III realizado en Asia, en el que participaron 1217 pacientes con NSCLC avanzado (estadio IIIB o IV) y un tipo histológico de adenocarcinoma, que eran ex fumadores leves (habían dejado de fumar \geq



ERIKAN C. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12 711

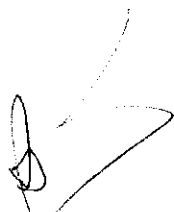
22411

15 años antes y su consumo de tabaco representaba ≤ 10 años-atado de cigarrillos) o nunca habían fumado y que no habían recibido ninguna quimioterapia previa, demostró la superioridad de IRESSA frente a la asociación de carboplatino (área bajo la curva = 5.0 ó 6.0) / paclitaxel (200 mg/m²) respecto de la supervivencia libre de progresión del cáncer (PFS, por sus siglas e inglés) (tasa de riesgo [HR] = 0.741, IC del 95% = 0.651 - 0.845, $p < 0.0001$). El efecto no fue constante en el tiempo pues inicialmente se observó una diferencia a favor de la quimioterapia con la asociación de carboplatino / paclitaxel, pero posteriormente tal diferencia se volvió a favor del gefitinib, posiblemente debido a diferencias en la PFS en función del estado de mutación del EGFR, que fue un potente biomarcador de pronóstico del efecto del gefitinib comparado con el de la asociación de carboplatino / paclitaxel.

Las tasas de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) fueron más elevadas con IRESSA (43.0%) que con la asociación de carboplatino / paclitaxel (32.2%) (razón de probabilidad [odds ratio] = 1.59, IC del 95% = 1.25 - 2.01, $p = 0.0001$). La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría de importancia clínica de la calidad de vida fue significativamente mayor con IRESSA que con la asociación de carboplatino / paclitaxel (puntuación total de la escala FACT-L [Escala de evaluación funcional del tratamiento del cáncer de pulmón]: 48% frente al 41%, odds ratio = 1.34, IC del 95% = 1.06 - 1.69, $p = 0.0148$; índice de resultados del ensayo [TOI] = 46% frente al 33%, odds ratio = 1.78, IC del 95% = 1.40 - 2.26, $p < 0.0001$). Las proporciones de pacientes que consiguieron una mejoría de los síntomas de cáncer de pulmón fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (subescala de evaluación del cáncer de pulmón [LCS] de la escala FACT-L = 52% con IRESSA frente al 49% con la asociación de carboplatino / paclitaxel, odds ratio = 1.13, IC del 95% = 0.90 - 1.42, $p = 0.3037$).

Al momento del análisis de la variable principal de este estudio (a saber, PFS), IRESSA presentaba una supervivencia global similar (HR = 0.91, IC del 95% = 0.76 - 1.10, madurez de los datos = 37%).

Se efectuaron análisis exploratorios, previstos en el protocolo, de los datos de biomarcadores. En total, pudieron evaluarse los resultados de los análisis de mutación del EGFR de 437 pacientes. La supervivencia libre de progresión del cáncer fue significativamente más larga con IRESSA que con la asociación de carboplatino / paclitaxel en los pacientes que tenían mutaciones del EGFR ($n = 261$, HR = 0.48, IC del 95% = 0.36 - 0.64, $p < 0.0001$) y significativamente más larga con la asociación de carboplatino / paclitaxel que con IRESSA en los pacientes que no tenían mutaciones del EGFR ($n = 176$, HR = 2.85, IC del 95% = 2.05 - 3.98, $p < 0.0001$). Se consideró que un paciente tenía mutaciones del EGFR (M+) si el sistema AMRS (sistema de detección de mutaciones refractarias a la amplificación) detectaba una de las 29 mutaciones del EGFR utilizando el kit de detección de mutaciones EGFR 29 de DxS. Se consideró que un paciente no tenía mutaciones (M-) si se analizaban efectivamente las muestras y no se detectaba ninguna de las 29 mutaciones del EGFR.



BERNARDI PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderao
AstraZeneca S.A
M.N. 12.711

22411

En los pacientes con mutaciones del EGFR, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue mayor con IRESSA (71.2%) que con la asociación de carboplatino / paclitaxel (47.3%) (odds ratio = 2.751, IC del 95% = 1.646 - 4.596, $p = 0.0001$), mientras que en los pacientes sin mutaciones, la ORR fue mayor con la asociación de carboplatino / paclitaxel (23.5%) que con IRESSA (1.1%) (odds ratio = 0.036, IC del 95% = 0.005 - 0.273, $p = 0.0013$).

La proporción de pacientes con mutaciones del EGFR que consiguieron una mejoría de la calidad de vida y de los síntomas de cáncer pulmonar fue mayor con IRESSA que con la asociación de carboplatino / paclitaxel (puntuación total de la escala FACT-L = 70.2 % frente al 44.5%, $p < 0.0001$) (TOI = 70.2% frente al 38.3%, $p < 0.0001$) (subescala LCS = 75.6% frente al 53.9%, $p = 0.0003$). Por el contrario, la proporción de pacientes sin mutaciones que consiguieron una mejoría de la calidad de vida y de los síntomas de cáncer pulmonar fue mayor con la asociación de carboplatino / paclitaxel que con IRESSA (puntuación total de la escala FACT-L = 36.3 % frente al 14.6%, $p = 0.0021$) (TOI = 28.8% frente al 12.4%, $p = 0.0111$) (subescala LCS = 47.5% frente al 20.2%, $p = 0.0002$).

Estudio INTEREST (D791GC00001):

En un estudio clínico de fase III realizado en 1466 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que habían recibido anteriormente una quimioterapia a base de platino y que cumplían los criterios para recibir una nueva quimioterapia, se demostró que IRESSA no era inferior al docetaxel (75 mg/m²) en cuanto a sus efectos en la supervivencia global (razón de riesgos [RR] = 1.020, intervalo de confianza [IC] del 96% = 0.905-1.150 [IC incluido en su totalidad por debajo del límite de no inferioridad de 1.154], media = 7.6 frente a 8.0 meses).

En la supervivencia libre de progresión del cáncer, IRESSA también tuvo un efecto similar al del docetaxel (RR = 1.04, IC del 95% = 0.93-1.18; $p = 0.466$, media = 2.2 frente a 2.7 meses) y produjo porcentajes de respuesta objetiva similares (9.1% frente al 7.6%, razón de probabilidades [RP] = 1.22, IC del 95% = 0.82-1.84, $p = 0.3257$). La proporción de pacientes que consiguieron mejorías de importancia clínica de la calidad de vida fue significativamente mayor con IRESSA que con el docetaxel (índice de resultados del ensayo [TOI] según la escala de evaluación funcional del tratamiento del cáncer pulmonar [FACT-L]: 17% frente al 10%, $p = 0.0026$; puntuación total de la escala FACT-L = 25% frente al 15%, $p < 0.0001$). Las proporciones de pacientes que consiguieron una mejoría de los síntomas del cáncer pulmonar fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (subescala de cáncer de pulmón de la escala FACT-L [LCS] = 20% frente al 17%, $p = 0.1329$).

El co-análisis primario, que evaluó la supervivencia global en 174 pacientes con una gran cantidad de copias del gen EGFR, no reveló una superioridad de IRESSA sobre el docetaxel. La supervivencia en pacientes con grandes cantidades de copias del gen EGFR fue similar en los dos grupos de



ALFONSO D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
A.M. 12.711

2241

57

tratamiento (RR = 1.087; IC del 95% = 0.782-1.510, p = 0.6199, media = 8.4 frente a 7.5 meses).

Estudio ISEL (D7913C00709):

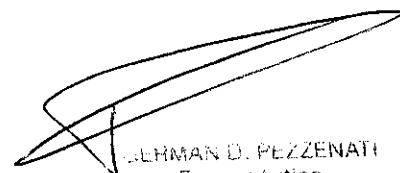
En un estudio clínico de fase III con un diseño doble ciego que comparó IRESSA más tratamiento de soporte óptimo (BSC, siglas en inglés) con placebo más tratamiento de soporte óptimo (BSC, siglas en inglés) en pacientes con NSCLC avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes previos de quimioterapia y que eran refractarios o intolerantes a su régimen más reciente, IRESSA no prolongó significativamente la supervivencia en la población total del estudio (HR [razón de riesgos] 0.89, IC 0.77-1.02, p = 0.09, mediana de 5.6 meses con el gefitinib frente a 5.1 meses con el placebo), ni en los pacientes con adenocarcinoma (HR 0.84, IC 0.68-1.03, p = 0.09, media de 6.3 meses con el gefitinib frente a 5.4 meses con el placebo). Los análisis de subgrupos programados revelaron una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia en los pacientes de origen oriental tratados con IRESSA respecto a los pacientes que recibieron un placebo (HR = 0.66, IC 0.48-0.91, p = 0.01, media de 9.5 meses frente a 5.5 meses), así como en los pacientes que nunca habían fumado tratados con IRESSA con respecto a los pacientes que recibieron un placebo (HR = 0.67, IC 0.49-0.92, p = 0.01, media de 8.9 frente a 6.1 meses).

El análisis exploratorio de los datos relativos al número de copias del gen EGFR demostró que el efecto en la supervivencia del tratamiento con IRESSA comparado con un placebo fue mayor en los pacientes con un número elevado de copias del gen EGFR que en los pacientes con un bajo número de copias (valor de p correspondiente a la interacción = 0.0448). La razón de riesgos (HR) entre IRESSA y el placebo fue de 0.61 en los pacientes con un número elevado de copias del gen EGFR (N= 114; IC del 95%: 0.36 - 1.04, p = 0.067) y de 1.16 en los pacientes con un bajo número de copias (N = 256; IC del 95%: 0.81 - 1.64, p = 0.42). En los pacientes en los que no se determinó el número de copias del gen EGFR (N = 1322, RR = 0.85, IC = 0.73 - 0.99, p = 0.032), la razón de riesgos fue similar, como era de esperar, a la observada en la población total del estudio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de IRESSA es de un comprimido de 250 mg una vez al día, tomado con o sin alimentos. Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de IRESSA, debe tomarla lo más pronto posible. Sin embargo, si faltan menos de 12 horas para la siguiente dosis, debe omitir la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis simultáneamente) para compensar la dosis olvidada.

El comprimido también puede dispersarse en medio vaso de agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Colocar el comprimido en el vaso con agua sin tritularlo, agitar hasta que se disperse (alrededor de 10 minutos) y beber el líquido inmediatamente. Enjuagar con medio vaso de



LEHMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.M. 12.711

224-11

agua y beber. El líquido también puede administrarse con una sonda nasogástrica.

IRESSA no se recomienda en niños ni adolescentes ya que su inocuidad y eficacia no se han estudiado en estas poblaciones de pacientes.

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, peso corporal, sexo, origen étnico o función renal del paciente, ni en pacientes con trastornos hepáticos moderados a graves debidos a metástasis hepáticas (Ver Propiedades farmacocinéticas”).

Ajuste de la dosis: Los pacientes con diarrea mal tolerada o con reacciones adversas cutáneas pueden responder adecuadamente tras una breve interrupción del tratamiento (durante un periodo máximo de 14 días), reanudándolo posteriormente con la dosis de 250 mg (Ver “Reacciones adversas”).

CONTRAINDICACIONES

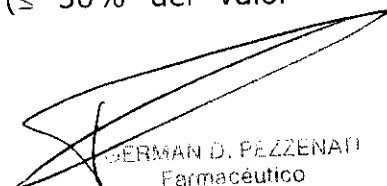

IRESSA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a gefitinib o a cualquier otro componente de IRESSA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al contemplar el uso de IRESSA para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) avanzado o metastásico, se recomienda tratar de evaluar el estado de mutación del EGFR del tejido tumoral de todos los pacientes. Para ello, es importante elegir una metodología robusta y adecuadamente validada para minimizar el riesgo de obtener resultados falsos negativos o falsos positivos. En el contexto del tratamiento de primera línea, IRESSA no debe preferirse a la quimioterapia doble en los pacientes que no tienen mutaciones del EGFR.

En pacientes tratados con IRESSA se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) de inicio agudo, algunos de los cuales fueron mortales (Ver “Reacciones adversas”). Si empeoran los síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, debe interrumpirse el tratamiento con IRESSA e investigar sin demora la causa. Si se confirma la ILD, debe suspenderse IRESSA y el paciente debe recibir un tratamiento apropiado.

En un estudio farmacoepidemiológico japonés de casos y controles (Ver “Reacciones adversas”) que se llevó a cabo en 3159 pacientes con NSCLC observados durante un periodo de 12 semanas mientras recibían IRESSA o una quimioterapia, se identificaron los siguientes factores de riesgo de desarrollo de ILD (independientemente de que el paciente recibiera IRESSA o la quimioterapia): tabaquismo, estado funcional deficiente ($PS \geq 2$), signos de volumen pulmonar reducido ($\leq 50\%$ del valor normal) en la tomografía computarizada, diagnóstico reciente del NSCLC (< 6 meses), ILD preexistente, edad ≥ 55 años y cardiopatía concomitante. El riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron ILD con los dos tratamientos fue mayor en los pacientes que tenían los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, signos de volumen pulmonar reducido ($\leq 50\%$ del valor



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.M. 12.711

224-11

59

normal) en la tomografía computarizada, ILD preexistente, edad ≥ 65 años y extensas áreas adherentes a la pleura ($\geq 50\%$).

Se han observado anomalías de las pruebas de la función hepática (por ejemplo, elevaciones de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina) (Ver "Reacciones adversas"), que se manifiestan raramente en forma de hepatitis, por lo que se recomienda efectuar periódicamente pruebas de la función hepática. IRESSA debe emplearse con precaución en caso de alteraciones leves a moderadas de la función hepática. Si las alteraciones son importantes, debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento.

Se han notificado acontecimientos vasculares cerebrales durante los estudios clínicos con IRESSA, aunque no se ha establecido una relación con el medicamento.

Las sustancias que inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del gefitinib y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo. En consecuencia, la coadministración de inductores de la isoenzima CYP3A4 (como por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o hierba de San Juan), puede reducir la eficacia (Ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Se han señalado aumentos del índice internacional normalizado (INR) y/o reacciones hemorrágicas en algunos pacientes que toman warfarina (Ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Los pacientes tratados con warfarina deben vigilarse regularmente para detectar posibles cambios del tiempo de protrombina (TP) o del INR.

Los medicamentos que elevan de manera importante y duradera el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas del gefitinib, reduciendo la eficacia (Ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas").

Debe indicarse a los pacientes que consulten rápidamente a su médico si desarrollan:

- cualquier síntoma ocular
- diarrea, náuseas, vómito o anorexia intensos o persistentes.

Estos síntomas deben tratarse como esté indicado clínicamente (Ver "Reacciones adversas").

Ver también las secciones "Embarazo y lactancia" y "Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas".

En un estudio de fase I/II con IRESSA y radiación en pacientes pediátricos, diagnosticados por primera vez con glioma del tallo cerebral o glioma supratentorial maligno incompletamente resecado, se notificaron 4 casos (1 mortal) de hemorragia del SNC entre los 45 pacientes participantes. Se señaló un caso adicional de hemorragia del SNC en un niño con unependimoma en un estudio sobre la monoterapia con IRESSA. No se ha demostrado un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con NSCLC que reciben IRESSA.



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

22411

Los estudios clínicos de fase II que utilizaron IRESSA y la vinorelbina en forma concomitante indican que IRESSA puede exacerbar el efecto neutropénico de la vinorelbina.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo del gefitinib se lleva a cabo de manera predominante por medio de la isoenzima CYP3A4.

En voluntarios sanos, la coadministración con la rifampicina (un potente inductor de la isoenzima CYP3A4) redujo un 83% la exposición al gefitinib (área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo, AUC, por sus siglas en inglés) con respecto a los sujetos que no tomaron rifampicina (Ver "Advertencias y precauciones").

La coadministración con el itraconazol (un inhibidor de la isoenzima CYP3A4) aumentó un 80% la exposición media al gefitinib (AUC) en voluntarios sanos. Este aumento puede ser de importancia clínica ya que los acontecimientos adversos dependen de la dosis y la exposición.

La coadministración de dosis de ranitidina capaces de causar elevaciones sostenidas del pH gástrico (≥ 5) disminuyó un 47% la exposición media al gefitinib (AUC) en voluntarios sanos (Ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Se han señalado aumentos del índice internacional normalizado (INR) y/o reacciones hemorrágicas en algunos pacientes que toman warfarina (Ver "Advertencias y precauciones").

Embarazo y lactancia

No existen datos sobre el uso de IRESSA en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Estudios llevados a cabo en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Estudios conducidos en animales además indican que gefitinib y ciertos metabolitos pasan a la leche materna de la rata.

Se debe advertir a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas, y se debe recomendar a las mujeres en período de lactancia que discontinúen la lactancia mientras reciban tratamiento con IRESSA.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

Durante el tratamiento con IRESSA, se ha informado astenia y aquellos pacientes que experimenten este síntoma deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de la droga (ADRs) más comúnmente informadas, que ocurrieron en más del 20% de los pacientes, son diarrea y reacciones dérmicas (incluyendo rash, acné, piel seca y prurito). Las reacciones adversas por lo general ocurren dentro del primer mes del tratamiento y generalmente son reversibles. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tuvo una reacción adversa severa (Criterios de Toxicidad Comunes, (CTC), grado 3 o 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa.



GERMAN D. PEZZINI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



24 11 61

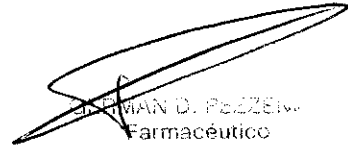
La frecuencia de las reacciones adversas (RA) que figuran en la Tabla 1 se basa en la incidencia de reacciones adversas comparables del conjunto de datos combinado de los estudios clínicos ISEL, INTEREST e IPASS de fase III (2462 pacientes tratados con IRESSA). No se toma en cuenta la frecuencia de las reacciones adversas del grupo del tratamiento de comparación, ni la opinión del investigador sobre la relación entre la reacción adversa y el medicamento objeto del estudio.

La frecuencia de las reacciones adversas en relación a los valores anormales de laboratorio se basa en los pacientes con un cambio de CTC grado 2 o más desde la admisión en los parámetros relevantes de laboratorio.

Tabla 1: Reacciones Adversas de la Droga por frecuencia y sistema/ órgano

Muy comunes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales:	Diarrea (34,9%), principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 o 2) y, menos comúnmente, severa (CTC grado 3 o 4). Náuseas (17,8%), principalmente de naturaleza leve (CTC grado 1). Vómitos (13,8%), principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 o 2)
	Trastornos hepato biliares	Estomatitis (11,0 %), predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1). Aumentos en alanina aminotransferasa (11,4 %) principalmente aumentos leves o moderados.
	Trastornos metabólicos y de la nutrición	Anorexia (19,7%), principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 o 2)
	Trastornos de la piel y del tejido sub-cutáneo	Reacciones de la piel (57,9%), principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 o 2), rash pustular, algunas veces con irritación y piel seca, en una base eritematosa.
	Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Astenia (17,7%), de naturaleza leve (CTC grado 1).
Comunes (≥1 - <10%)	Trastornos gastrointestinales:	Deshidratación (1,8%), secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia. Boca seca* (2,0%), predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Trastornos vasculares	Hemorragia (4,3%), tal como epistaxis y hematuria
	Trastornos hepato biliares	Aumentos en Aspartato aminotransferasa (7,9 %) principalmente en aumentos leves o moderados. Aumentos en la bilirrubina total (2,7 %),




DR. MANUEL PAZ ZÉVIL
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711


		principalmente en aumentos leves o moderados.
	Trastornos renales y urinarios	Aumentos asintomáticos de laboratorio en la creatinina sanguínea (1,5%). Proteinuria (7,7%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno en uñas (7,9%) Alopecia (4,7%) Pirexia (8,7%)
	Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
	Trastornos oculares	Conjuntivitis, blefaritis y ojo seco* (6,7%), principalmente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), a menudo severa (CTC grado 3-4). Se han informado resultados fatales.
No comunes (≥0,1 - <1%)	Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis (0,1%)
	Trastornos oculares	Erosión de la córnea (0,3%), reversible y algunas veces en asociación con crecimiento aberrante de pestañas.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones alérgicas** (0,9%), incluyendo angioedema y urticaria.
Poco frecuente (≥0,01 - <0,1%)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme (0,05%).
	Trastornos Hepatobiliares	Hepatitis (0,08%)

*Este evento puede ocurrir en asociación con otras condiciones secas (principalmente reacciones de la piel) observadas con IRESSA.

** En el análisis combinado de los estudios clínicos ISEL, INTEREST e IPASS, la incidencia total de reacciones adversas alérgicas fue del 1.5% (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos del cálculo de la frecuencia porque los informes correspondientes describían una causa no alérgica o porque la reacción alérgica fue consecuencia del tratamiento con otro medicamento.

A partir de un ensayo clínico fase III a doble ciego (1692 pacientes) que comparó IRESSA más el mejor tratamiento de soporte (BSC) con el placebo más BSC en pacientes con NSCLC avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes previos de quimioterapia y fueron refractarios o intolerantes a su régimen más reciente, la incidencia de eventos tipo ILD en la población general fue similar, y de aproximadamente el 1% en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los eventos tipo ILD informados fueron de pacientes de etnicidad oriental y la incidencia de ILD entre pacientes de etnicidad oriental tratados con IRESSA y placebo fue similar,




SERGIO D. PEZZINATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

22411

63

aproximadamente el 3% y el 4% respectivamente. Un evento tipo ILD fue fatal, y éste ocurrió en un paciente tratado con placebo.

En un estudio de Vigilancia Posterior a la Comercialización llevado a cabo en Japón (3.350 pacientes) el porcentaje informado de eventos tipo ILD en pacientes tratados con IRESSA, fue del 5,8%.

En un estudio japonés farmacoepidemiológico de control del caso (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) en pacientes con NSCLC, la incidencia acumulativa preliminar de ILD (no ajustada para desequilibrios en las características de los pacientes) con un seguimiento de 12 semanas fue del 4,0% en pacientes tratados con IRESSA y del 2,1% en aquellos tratados con quimioterapia y el porcentaje de probabilidades (OR) ajustado para desarrollar ILD fue de 3,2 (intervalo de confianza (IC) del 95% 1,9 a 5,4) para IRESSA versus quimioterapia. Se observó un aumento del riesgo de ILD con IRESSA en relación a la quimioterapia predominantemente durante las primeras 4 semanas de tratamiento (OR ajustado 3,8; IC del 95% 1,9 a 7,7); por lo tanto el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustado de 2,5; IC del 95% 1,1 a 5,8).

En un ensayo clínico de fase III, abierto (1217 pacientes) que compara IRESSA con terapia combinada de quimioterapia de carboplatino/paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados con NSCLC en Asia, la incidencia de eventos tipo ILD fue de 2,6% en la rama de tratamiento con IRESSA versus 1,4% en la rama de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

SOBREDOSIS

No existe tratamiento específico para una sobredosis de IRESSA y los posibles síntomas de una sobredosis no están establecidos. Sin embargo, en los ensayos clínicos de Fase 1, una cantidad limitada de pacientes fue tratada con dosis diarias de hasta 1000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y severidad de algunas reacciones adversas, principalmente diarrea y rash dérmico. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente; en particular, la diarrea severa debe tratarse adecuadamente.

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.

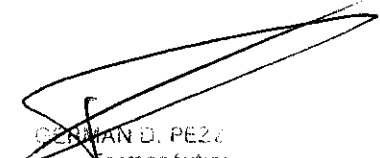
PRESENTACIONES:

Envases por 14, 28 y 30 comprimidos.

MODO DE CONSERVACIÓN

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




GERMAN D. PEZZI
Farmacéutico
Director Técnico-Asesor
AstraZeneca
M.N. 12

22-4-11

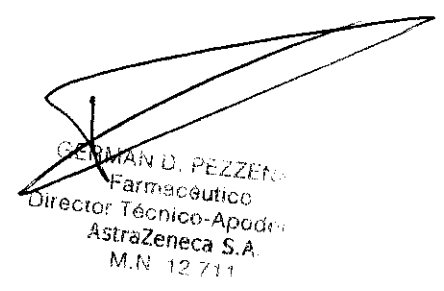
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"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, Bs. As.
Tel: 0800 333 1247
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzetti – Farmacéutico.

IRESSA® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión: Febrero 2010 (CDS 07/07/2009)
Disposición ANMAT Nro. xxxxx



GERMÁN D. PEZZETTI
Farmacéutico
Director Técnico-Asesor
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711