



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5669-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 31 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000338-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000338-17-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial GEFITINIB IMA y nombre/s genérico/s GEFITINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA SAIC .

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2018 15:55:13, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2018 15:55:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 16/11/2017 15:14:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 16/11/2017 15:14:03 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS IMA SAIC deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2018 15:55:13 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000338-17-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.05.31 09:54:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

**GEFITINIB IMA
GEFITINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este 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 y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es GEFITINIB IMA y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar GEFITINIB IMA
3. Cómo utilizar GEFITINIB IMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GEFITINIB IMA
6. Contenido del envase e Información adicional

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

1. Qué es GEFITINIB IMA y para qué se utiliza

GEFITINIB IMA 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.

GEFITINIB IMA se emplea para tratar adultos con Cáncer de pulmón de células no pequeñas. 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 GEFITINIB IMA

No tome GEFITINIB IMA

- Si es alérgico a GEFITINIB IMA o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 "Composición de GEFITINIB IMA"*).
- Si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar GEFITINIB IMA

- Si tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón. Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con GEFITINIB IMA
- Si alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

Niños y adolescentes

GEFITINIB IMA INIB IMA no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años. **Uso de GEFITINIB IMA con otros medicamentos**

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

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

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

- Fenitoina 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*, usado 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 GEFITINIB IMA

- 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 GEFITINIB IMA.

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 que evite quedarse embarazada durante el tratamiento con GEFITINIB IMA, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.

No tome GEFITINIB IMA si está en periodo de lactancia por la seguridad de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

GEFITINIB IMA tiene una influencia nula o insignificante sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

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

GEFITINIB IMA 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 GEFITINIB IMA

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 GEFITINIB IMA.

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 GEFITINIB IMA del que debe

Si ha tomado más comprimidos de los que debía, contacte con su médico inmediatamente. Si es posible, muéstrele el paquete o este prospecto.

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

Si olvidó tomar GEFITINIB IMA

Lo que debe hacer si olvida tomar un comprimido dependerá 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 como siempre.
- **Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis:** no tome el comprimido olvidado. Luego tome el siguiente comprimido a la hora habitual.

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

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, GEFITINIB IMA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

- **Muy frecuentes:** que afectan a más de 1 cada 10 pacientes
- **Frecuentes:** que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- **Poco frecuentes:** que afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
- **Raros:** que afectan a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
- **Muy raros:** que afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes
- **Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

- Reacción alérgica (poco frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad para tragar, habones y dificultades 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 GEFITINIB IMA 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:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- 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
- Debilidad

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

- Sequedad, 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 GEFITINIB IMA
- **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)**
- Sequedad, enrojecimiento o picor de ojos
- 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 otro enzima hepático conocido como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar GEFITINIB IMA
- 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)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- Inflamación del páncreas. Los síntomas incluyen dolor muy grave en la parte superior del área del estómago y náuseas y vómitos intensos.

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

- 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.
- Hemorragia tumoral.
- Eventos leucémicos.
- Eventos cerebro vasculares.

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

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

5. Conservación de GEFITINIB IMA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice GEFITINIB IMA después de la fecha de vencimiento que se indica en el blister y en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

- Guarde este medicamento en su envase original para protegerlo de la humedad.
- Conservar a temperaturas entre 15°C y 30°C.
- Los comprimidos que no va a usar, no los ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto lo ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GEFITINIB IMA

La sustancia activa es GEFITINIB IMA

Cada comprimido contiene 250 mg

Los otros ingredientes de los comprimidos: Lactosa anhidra CD, Celulosa Microcristalina, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Povidona K30, Estearato de Magnesio, Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio y Talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

GEFITINIB 250 mg son comprimidos recubiertos redondos, suministrados en blister de 7 o 10 unidades cada uno.-

El estuche puede contener 14, 28 ó 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

**"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no
puede ser repetido sin nueva receta médica"**

**"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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado Nro. XXXXX

Elaborado por Eczane Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda,

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina

(54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Noviembre 2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIT 30503720929
Presidencia



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



PROYECTO DE PROSPECTO

**GEFITINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

| | |
|---------------------------------|----------|
| Gefitinib | 250,0 mg |
| Lactosa anhidra CD | 163,5 mg |
| Celulosa microcristalina PH 112 | 50,0 mg |
| Lauril Sulfato de Sodio | 1,5 mg |
| Croscarmelosa Sódica | 20,0 mg |
| Povidona K30 | 10,0 mg |
| Estearato de Magnesio | 5,0 mg |
| Alcohol polivinílico | 6,00 mg |
| Dióxido de titanio | 3,75 mg |
| Polietilenglicol | 3,03 mg |
| Talco | 2,22 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L 01XE02

PROYECTO DE PROSPECTO

INDICACIONES

GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR-TK.

GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento en 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).

GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 alfa1.

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

Metabolismo

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2D6 son las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de gefitinib.

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

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente 5 metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue 0-desmetil gefitinib, el cual es 14 veces menos potente

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Se ha demostrado *in vitro* que la formación de 0-desmetil gefitinib es vía CYP2D6. El papel de CYP2D6 en el aclaramiento metabólico de gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico en voluntarios sanos genotipados para el estado del CYP2D6. En metabolizadores lentos no se produjeron niveles medibles de 0-desmetil gefitinib. Los niveles de exposición a gefitinib alcanzados en ambos grupos de metabolizadores, lentos y rápidos, fueron amplios y solapados pero la exposición media a gefitinib fue 2 veces mayor en el grupo de metabolizadores lentos. Las exposiciones promedio más altas que se podrían alcanzar en individuos con CYP2D6 no activo pueden ser clínicamente relevantes, ya que los efectos adversos están relacionados con la dosis y exposición.

Eliminación

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

El 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 1 vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose 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).

PROYECTO DE PROSPECTO

Insuficiencia hepática

En un ensayo de fase 1abierto 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 con la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos.

Se observó un aumento promedio en la exposición a gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a gefitinib.

Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se observó que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{2455}) fueron 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con GEFITINIB IMA debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el empleo de terapias antineoplásicas.

Posología

La posología recomendada de GEFITINIB IMA es un comprimido de 250mg una vez al día. Si se omite una dosis de GEFITINIB IMA, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si son menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Población pediátrica:

GEFITINIB IMA no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. No existe una recomendación de uso específica para GEFITINIB IMA en la población pediátrica para la indicación de Cáncer de pulmón a células no pequeñas.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones plasmáticas no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepática (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con clearance de creatinina menor 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 de la edad del paciente (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Metabolizadores lentos del CYP2D6:

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Ajuste de dosis por toxicidad:

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

Forma de administración

. Los comprimidos se toman por vía oral, durante o alejados de las comidas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos pueden tomarse enteros, bebiendo agua, o dispersos en agua.

Para la dispersión, sin romper el comprimido, se debe colocar en medio vaso de agua potable (no gasificada) y agitar ocasionalmente el vaso hasta que el comprimido se disperse (puede tardar alrededor de 20 minutos). No se debe utilizar otro líquido distinto de agua. La dispersión debe tomarse inmediatamente una vez que el comprimido se haya dispersado por completo (dentro de los 60 minutos), luego se enjuaga el vaso con agua, la cual también debe beberse.

La dispersión también puede administrarse a través de un tubo nasogástrico o una sonda.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de sus excipientes.
- Lactancia (ver Embarazo y Lactancia)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Evaluación del estado de mutación del EGFR:

Antes de utilizar Gefitinib como tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, es importante realizar una evaluación de la mutación del EGFR del tejido tumoral. -

PROYECTO DE PROSPECTO

Si la muestra de tejido no puede ser evaluada, se puede utilizar ADN circulante obtenido del plasma.

Para evitar falsos negativos o falsos positivos, solo deben utilizarse ensayos robustos, confiables y sensibles, con demostrada utilidad para la determinación del estado de mutación del EGFR del tumor o de ADN circulante (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

En el 1,3% de los pacientes tratados con GEFITINIB IMA, se observó ILD, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal (ver *Reacciones Adversas*). Los factores de riesgo observados fueron género masculino, antecedentes de tabaquismo, evidencia tomográfica de disminución del parénquima pulmonar (menor 50%), enfermedad intersticial pulmonar preexistente, edad mayor a 55, ECOG 2, diagnóstico < de 6 meses, enfermedad cardíaca previa. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con GEFITINIB IMA y debe evaluarse inmediatamente al paciente. Si se confirma ILD, se debe discontinuar el tratamiento con GEFITINIB IMA y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentándose de forma poco frecuente como hepatitis (ver *Reacciones Adversas*).

Se han observado reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos llevó a resultados mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento si los cambios producidos son graves.

Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática por cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de gefitinib (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

PRECAUCIONES

Precauciones de uso adicionales

PROYECTO DE PROSPECTO

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan:

- **Diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia, ya que estos 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 IMA, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración de GEFITINIB IMA, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo fase 1/11 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 de gefitinib solo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas tratados con gefitinib.

Se reportó perforación gastrointestinal en pacientes administrados 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 productos

medicinales: *Inductores del CYP3A4*

PROYECTO DE PROSPECTO

Los inductores del CYP3A4 (como por ej.: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparaciones herbales que contengan la Hierba de San Juan — *Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de Gefitinib y disminuir las concentraciones plasmáticas lo que podría reducir la efectividad.

Inhibidores del CYP3A4

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 metabolizadores pobres del CYP2D6, el aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib podría ser mayor. Al iniciar un tratamiento con un inhibidor el paciente debe monitorearse minuciosamente para detectar la aparición de reacciones adversas.

No se dispone de datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 en dos veces (ver Características Farmacológicas). Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.

Anticoagulantes

Se han observado elevaciones del INR (Relación Normalizada Internacional) y/o eventos de sangrado en pacientes que tomaban Warfarina concomitantemente con Gefitinib. Aquellos pacientes que tomen Warfarina concomitantemente con Gefitinib deben monitorearse por cambios en el tiempo de protrombina o el INR.

Antiácidos

Los medicamentos que pueden producir un aumento significativo del pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas-H2, así como la toma regular de antiácidos muy cerca de la toma de Gefitinib) pueden reducir la biodisponibilidad de Gefitinib y por ende las concentraciones en plasma, posiblemente reduciendo la efectividad (ver *Propiedades Farmacocinéticas — Absorción*).

PROYECTO DE PROSPECTO

Vinorelbina

Datos extraídos de un estudio clínico Fase II, donde se usó Gefitinib y Vinorelbina concomitantemente, indican que Gefitinib puede exacerbar los efectos neutropénicos de la Vinorelbina.

Lactosa

GEFITINIB IMA contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros en cuanto a la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o mala absorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

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

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

Estudios *in vitro* demostraron que Gefitinib es un sustrato de la glicoproteína 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 estas reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. El aumento podría ser más alto en pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6.

El tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80% en el AUC medio de gefitinib en voluntarios sanos. El paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas a

PROYECTO DE PROSPECTO

Gefitinib en situaciones de tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

No se dispone de datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 en dos veces (*ver Características Farmacológicas*). Si se inicia un tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

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

El tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) en voluntarios sanos redujo el AUC medio de gefitinib en un 83% (*ver Advertencias y Precauciones*).

Las sustancias que causan una elevación sostenida significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de gefitinib. Dosis altas de antiácidos de corta acción pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. La administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 en voluntarios sanos, dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47% (*ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib:

Estudios *in vitro* demostraron que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, gefitinib fue administrado Concomitantemente junto con metoprolol (un sustrato del CYP2D6). Esto dio lugar a un

PROYECTO DE PROSPECTO

aumento del 35% de la exposición a metoprolol. Tal aumento podría ser potencialmente relevante para sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considera el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para productos con una ventana terapéutica estrecha.

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

Otras interacciones potenciales:

Se han reportado elevaciones del INR y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina concomitantemente (*ver Advertencias y Precauciones*).

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil:

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

Embarazo:

No se dispone de datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (*ver Datos pre clínicos de seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debería utilizarse gefitinib durante el embarazo salvo 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 preclínicos de seguridad*). Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto, debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento con gefitinib (*ver Contraindicaciones*).

PROYECTO DE PROSPECTO

Genotoxicidad

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

GEFITINIB IMA tiene una influencia nula o insignificante sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, en un análisis combinado de los ensayos clínicos de fase III, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy Frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100 < 1/10$

Poco Frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000 < 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos publicados. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 1- Reacciones adversas

| Clasificación de órganos por Sistema | Frecuencia (Todos los grados) | Reacciones adversas |
|---|--------------------------------------|--|
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Muy frecuentes | Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 o 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 reportan casos con resultados mortales. |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Diarrea, principalmente leve o Moderada (CTC grado 1 ó 2). |
| | | Vómitos, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2) |
| | | Náuseas, principalmente leve (CTC grado 1). |
| | | Estomatitis, principalmente leve (CTC grado 1). |
| | Frecuentes | Deshidratación, secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o |

PROYECTO DE PROSPECTO

| | | |
|---|-----------------|---|
| | | 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 de la bilirubina total principalmente leves a moderadas. |
| | Poco frecuentes | Hepatitis *** |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Reacciones cutáneas, Principalmente Rush pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picazón y sequedad cutánea, sobre una base eritematosa. |
| | Frecuentes | Alteración de las uñas. |
| | | Alopecia. |
| | Poco frecuentes | Reacciones alérgicas*, incluyendo angioedema y urticaria |
| | Raros | Estados bullosos incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, |

PROYECTO DE PROSPECTO

| | | |
|--------------------------------|-----------------|---|
| | | 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 |
| Sistema hematológico | Poco frecuentes | Hemorragia tumoral Eventos de tipo leucémico. Eventos de tipo cerebrovasculares. |

La frecuencia de los Reacciones Adversas relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 o 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.

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

*** Esto incluye reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos dio lugar a resultados mortales.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis por Gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos 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 reacciones adversas asociadas con la 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 de 1500 mg a 3500 mg. La exposición de Gefitinib en este estudio no aumento con el aumento de la dosis, las reacciones adversas fueron en la mayoría leves a moderadas en gravedad, y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Gefitinib.

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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767 /4808 -2655

CONSERVACION:

Conservar entre 15°C Y 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

GEFITINIB IMA / GEFITINIB 250 mg, comprimidos recubiertos: envases conteniendo 14, 28, o 30 comprimidos recubiertos en blisters.

Todo medicamento cuyo principio activo sea Gefitinib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

El Gefitinib debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. XXXXX

Elaborado por Eczane Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda,

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina

(54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fecha última revisión: Noviembre 2017



Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIT 30503720929
Presidencia



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

GEFITINIB IMA

GEFITINIB 250 MG

COMPRIMDOS RECUBIERTOS

14, 28 o 30 comprimidos recubiertos

Lote

Vencimiento



Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIT 30503720929
Presidencia



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

**GEFITINIB IMA
GEFITINIB 250 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|-----------------|
| Gefitinib | 250,0 mg |
| Lactosa anhidra CD | 163,5 mg |
| Celulosa microcristalina PH 112 | 50,0 mg |
| Lauril Sulfato de Sodio | 1,5 mg |
| Croscarmelosa sódica | 20,0 mg |
| Povidona K30 | 10,0 mg |
| Estearato de Magnesio | 5,0 mg |
| Alcohol Polivinilico | 6,00 mg |
| Dióxido de Titanio | 3,75 mg |
| Polientileglicol | 3,03 mg |
| Talco | 2,22 mg |

CONSERVACION:

Gefitinib, comprimidos recubiertos, debe ser almacenado en su envase original a temperaturas entre 15 ° C y 30 ° C

PRESENTACION:

Gefitinib 250 mg comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 14,28, o 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado Nro.

Elaborado por Eczane Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda,

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Laboratorios IMA S.A.I.C –

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina

(54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

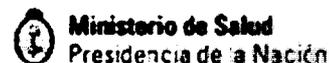
Fecha última revisión: octubre 2017


anmat
Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIT 30503720929
Presidencia


anmat
FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



31 de mayo de 2018

DISPOSICIÓN N° 5669

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

CERTIFICADO N° 58728

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000338-17-2

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|--|----------------|
| GEFITINIB 250 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 652400 |

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

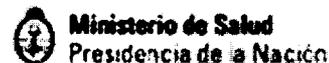
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 31 DE MAYO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 5669

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58728

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS IMA SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6599

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GEFITINIB IMA

Nombre Genérico (IFA/s): GEFITINIB

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| GEFITINIB 250 mg |

| Excipiente (s) |
|---|
| LACTOSA ANHIDRA CD 163,5 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg NÚCLEO 1 |
| LAURIL SULFATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1 |
| CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1 |
| POVIDONA K 30 10 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1 |
| ALCOHOL POLIVINILICO 6 mg CUBIERTA 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 3,75 mg CUBIERTA 1 |
| POLIETILENGLICOL 3,03 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 2,22 mg CUBIERTA 1 |

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

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

Contenido por envase primario: CADA BLISTER DE LA PRESENTACIÓN DE 14 CONTIENE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CADA BLISTER DE LA PRESENTACIÓN DE 28 CONTIENE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CADA BLISTER DE LA PRESENTACIÓN DE 30 CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, O 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTERS.

Presentaciones: 14, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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





FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: **BAJO RECETA ARCHIVADA**

Código ATC: L01XE02

Acción terapéutica: Inhibidor de la proteína quinasa

Vía/s de administración: **ORAL**

Indicaciones: GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR-TK. GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento en 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). GEFITINIB IMA está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 1545/17 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

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

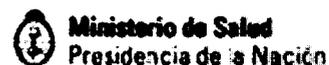
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 1545/17 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 1545/17 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000338-17-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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