



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

DISPOSICIÓN N° **6521**

BUENOS AIRES, 28 OCT 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012740-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 6521

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 6521

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GEFITINIB FADA y nombre/s genérico/s GEFITINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN Nº **6521**

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-012740-12-7

DISPOSICIÓN Nº: **6521**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6521**

Nombre comercial: GEFITINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: GEFITINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/45, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar de elaboración alternativo: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GEFITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN PACIENTES CON MUTACIONES ACTIVADORAS DE LA PROTEINA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE



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

6521

CRECIMIENTO EPIDERMICO (TK-EGFR). ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO PREVIAMENTE QUIMIOTERAPIA.

Concentración/es: 250 mg de GEFITINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEFITINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 10 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 1.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 163.5 mg, OPADRY 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPCIÓN EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6 5 2 1**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012740-12-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~6521~~ y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GEFITINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: GEFITINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/45, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar de elaboración alternativo: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: GEFITINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN PACIENTES CON MUTACIONES ACTIVADORAS DE LA PROTEINA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (TK-EGFR). ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO PREVIAMENTE QUIMIOTERAPIA.

Concentración/es: 250 mg de GEFITINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEFITINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 10 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 1.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 163.5 mg, OPADRY 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30



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

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

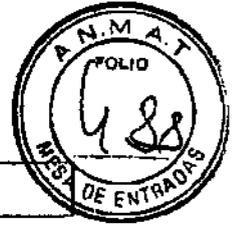
Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N° **57287**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 28 OCT 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6521


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

6521



9. Proyecto de Rótulos

GEFITINIB FADA

GEFITINIB 250 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

Gefitinib	250,00 mg
Lactosa monohidrato	163,50 mg
Celulosa microcristalina	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	20,00 mg
Povidona	10,00 mg
Laurilsulfato de sodio	1,50 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Opadry	10,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA

DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: El mismo diseño para las presentaciones de 28 y 30 comprimidos recubiertos


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740



8. Proyecto de Prospectos

GEFITINIB FADA
GEFITINIB 250 mg
 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

Gefitinib	250,00 mg
Lactosa monohidrato	163,50 mg
Celulosa microcristalina	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	20,00 mg
Povidona	10,00 mg
Laurilsulfato de sodio	1,50 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Opadry	10,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína quinasa. Código ATC: L01XE02

INDICACIONES

GEFITINIB FADA 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").

GEFITINIB FADA 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



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 GEFITINIB, 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 GEFITINIB FADA, 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. Gefitinib se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente un 90%. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glucoproteína ácida.

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 de poca 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 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 algunas 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 hepática moderada o grave debido a metástasis hepáticas. Este estudio demostró que después de la administración diaria de 250 mg de GEFITINIB FADA, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio, la depuración total del plasma y la exposición en el estado de equilibrio (C_{max} , AUC_{24h}) 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 embrionfetal 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:

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 15 años antes) o nunca habían fumado y que no habían recibido ninguna quimioterapia previa, demostró la superioridad de GEFITINIB FADA 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 en 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 GEFITINIB FADA (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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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), GEFITINIB FADA 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 e 437 pacientes. La supervivencia libre de progresión del cáncer fue significativamente más larga con GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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-v) 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. En los pacientes con mutaciones del EGFR, la tasa ORR fue mayor con GEFITINIB FADA (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 GEFITINIB FADA (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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA (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%, $p = 0.0002$).

En un estudio clínico de fase III realizado en 1466 pacientes con NSCLC (focalmente 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 GEFITINIB FADA 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, GEFITINIB FADA 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 [RPJ] = 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA sobre el docetaxel. La supervivencia en pacientes con grandes cantidades de copias del gen EGFR fue similar en los dos grupos de 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 GEFITINIB FADA 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 102 regímenes previos de quimioterapia y que eran refractarios o intolerantes a su régimen más reciente, GEFITINIB FADA 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 5.1 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA, 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 compensarla 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 agua y beber. El líquido también puede administrarse con una sonda nasogástrica.

GEFITINIB FADA 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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al contemplar el uso de GEFITINIB FADA 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, GEFITINIB FADA no debe preferirse a la quimioterapia doble en los pacientes que no tienen mutaciones del EGFR. En pacientes tratados con GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA e investigar sin demora la causa. Si se confirma la ILD, debe suspenderse GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA o una quimioterapia, se identificaron los siguientes factores de riesgo de desarrollo de ILD (independientemente de que el paciente recibiera GEFITINIB FADA o la quimioterapia): tabaquismo, estado funcional deficiente ($PS > 2$), signos de volumen pulmonar reducido ($< 50\%$ del valor normal) en la Nomografía computarizada,



diagnóstico reciente del NSCLC (< 6 meses), ILD preexistente, edad > 55 años y cardiopatía concomitante.

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias Durante el tratamiento con GEFITINIB FADA, se ha



informado astenia y aquellos pacientes que experimenten este síntoma deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

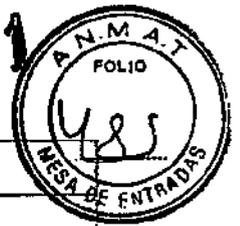
Las reacciones adversas de la droga (ADRs) más comúnmente informadas, que ocurrieron en más del 20% de los pacientes, son diarrea y reacciones 'dérmicas' (incluyendo rash, acné, piel seca y prurito). Las reacciones adversas por lo general ocurren dentro del primer mes del tratamiento y generalmente son 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.

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, INTERÉS 1PASS de fase .III (2462 pacientes tratados con GEFITINIB FADA). 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 los¹² 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 (menor o igual a 10 %)	Trastornos gastrointestinales	Diarrea (34.9 %), principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 ó 2) y menos comúnmente severa (grado 3 y 4)
		Naúseas (17.8 %) principalmente de naturaleza leve (CTC grado 1)
		Vómitos (13.8 %) principalmente de naturaleza leve o moderada (CTC grado 1 ó 2)
	Trastornos hepato biliares	Aumentos de la alanina aminotransferasa (11.4 %) principalmente de leves a moderados
	Trastornos metabólicos y de la nutrición	Anorexia (19.7 %), principalmente de naturaleza leve a moderada

6521



		(CTC grado 1 ó 2)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de la piel (57. %) principalmente de naturaleza leve a moderada (CTC grado 1 ó 2), rash pustular, algunas veces con irritación y piel seca, en una base eritematosa.
	Trastornos generales y en el lugar de la administración	Astenia (17.7 %), de naturaleza leve (CTC grado 1)
Comunes Menor o igual a 1 %- Menor a 10 %	Trastornos gastrointestinales	Deshidratación (1.8 %), secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
	Trastornos oculares	Conjuntivitis, blefaritis y ojo seco.
	Trastornos vasculares y hepáticos	Hemorragia (4.3 %), tal como epistaxis y hematuria.
	Trastornos hepatobiliares	Aumentos en Aspartato aminotransferasa (7.9 %) principalmente en aumentos leves o moderados
	Trastornos renales o urinarios	Aumentos asintomáticos de la creatinina sanguínea (1.5 %) Proteinuria (7.7 %)
No comunes	Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis (0.1 %)
	Trastornos oculares	Erosión de la córnea (0.3 %), reversible y algunas veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacciones alérgicas
Poco frecuentes	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steve Johnson y eritema multiforme (0.05 %)
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (0.08 %)

652



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

** En el análisis combinado de los estudios clínicos, 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 gefitinib fada 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 GEFITINIB FADA y placebo fue similar 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 GEFITINIB FADA 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 pacienteé) con un seguimiento de 12 semanas fue del 4,0% en pacientes tratados con GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA versus quimioterapia. Se observó un aumento del riesgo de ILD con GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA 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

652



GEFITINIB FADA versus 1,4% en la rama de tratamiento carboplatino/paclitaxel.

SOBREDOSIS

No existe tratamiento específico para una sobredosis de GEFITINIB FADA 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) 4962-8866/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases con 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep. Argentina

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Garante de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

652



**INFORMACION PARA EL PACIENTE
GEFITINIB FADA**

GEFITINIB 250 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

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

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICION:

Cada Comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Gefitinib 250,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 163,50 mg; Celulosa microcristalina 50,00 mg; Croscarmelosa sódica 20,00 mg; Povidona 10,00 mg; Laurilsulfato de sodio 1,50 mg; Estearato de Magnesio 5,00 mg; Opadry 10,00 mg.

QUE ES GEFITINIB FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:

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.

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


Laboratorio Informático Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

6521



QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR GEFITINIB FADA:

GEFITINIB FADA 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

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

Al contemplar el uso de GEFITINIB FADA 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.

En el contexto del tratamiento de primera línea, GEFITINIB FADA no debe preferirse a la quimioterapia doble en los pacientes que no tienen mutaciones del EGFR.

NO TOME GEFITINIB FADA :

No deben tomar este medicamento los pacientes con hipersensibilidad severa a gefitinib o a cualquier otro componente de GEFITINIB FADA.

Embarazo y lactancia

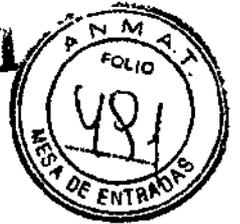
No existen datos sobre el uso de GEFITINIB FADA en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se debe advertir a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas, y se debe recomendar a las mujeres en período de lactancia que discontinúen la lactancia mientras reciban tratamiento con GEFITINIB FADA.

COMO TOMAR GEFITINIB FADA:

La dosis recomendada de GEFITINIB FADA 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 GEFITINIB FADA, 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.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.746



NO INTERRUPTA EL TRATAMIENTO CON GEFTINIB FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

- ✓ Trastornos gastrointestinales
- ✓ Trastornos hepatobiliares
- ✓ Trastornos metabólicos y de la nutrición
- ✓ Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- ✓ Trastornos generales y en el lugar de la administración
- ✓ Trastornos gastrointestinales
- ✓ Trastornos oculares
- ✓ Trastornos vasculares y hepáticos
- ✓ Trastornos hepatobiliares
- ✓ Trastornos renales o urinarios

SOBREDOSIFICACION:

No existe tratamiento específico para una sobredosis de GEFTINIB FADA y los posibles síntomas de una sobredosis no están establecidos.

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.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases con 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomienda a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740