

DISPOSICIÓN N° 11828



BUENOS AIRES, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000232-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INGERICS SA 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).



DISPOSICIÓN N° 11828

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:



DISPOSICIÓN N° 11828

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INGERICS SA 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 INHIGER y nombre/s genérico/s GEFITINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 02/09/2016 10:31:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2016 10:01:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 18/09/2014 10:14:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2016 10:01:44 .

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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



DISPOSICIÓN N° 11828

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma INGERICS SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2016 12:04:26 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. Inscribese 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° 1-0047-2000-000232-



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

PROYECTO DE PROSPECTO

INHINGER

GEFTINIB

250 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada Código de Barras

Composición Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 163,5 mg de lactosa (como monohidrato) Celulosa microcristalina PH 102 50 mg Croscarmelosa sódica 20 mg

PovidonaK3010 mg Laurilsulfato sódico 1.5 mg Estearato de magnesio 5 mg *Recubrimiento del comprimido Opadry ys 1-7001*; mg Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0.9 mg Óxido de hierro rojo 0.9 mg (CI: 77491)

Accion Terapéutica

Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE02

Indicaciones

Inhinger 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").

Inhinger 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

Clasificación farmacológica: Inhibidor de la proteinquinasa

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 del tratamiento. No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

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

ADN Tumoral Circulante (ADNtc)

En un ensayo, se evaluó el estado de la mutación en muestras tumorales y del ADNtc obtenidas de plasma. Ambas muestras del ADNtc y tumorales fueron evaluables para los pacientes seleccionados.

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de primera línea

El ensayo fase III aleatorizado en primera línea fue llevado a cabo en pacientes asiáticos con CPNM avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex-fumadores ocasionales (dejaron de fumar \geq 15 años atrás y fumaban \leq 10 paquetes año) o no fumadores.

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación positiva del EGFR, significativamente más pacientes tratados con Gefitinib experimentaron una mejoría en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer de pulmón vs carboplatino/

Pacientes pretratados

El ensayo fase III aleatorizado llevado a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente quimioterapia basada en platino. En la población global, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre gefitinib y docetaxel (75 mg/m²) en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva

Gefitinib v. Docetaxel

Un ensayo fase III aleatorizado, fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes de quimioterapia y que eran refractarios o intolerantes al régimen recibido más recientemente. Se comparó gefitinib más el mejor tratamiento de soporte frente a placebo más el mejor tratamiento de soporte. INHINGER no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza

Estado de mutación del EGFR y características clínicas

En un análisis multivariable de pacientes caucásicos se ha observado que las características clínicas de no fumador, histología de adenocarcinoma, y sexo femenino son predictores independientes del estado de mutación positiva del EGFR.

Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

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 dificultad de gefitinib para solubilizarse adecuadamente en el estómago

Distribución

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1.400 l indicando una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%.

Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1. Datos *in vitro* indican que gefitinib es un sustrato para la proteína de transporte de membrana Pgp.

Biotransformación

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2P6 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 otro enzima del citocromo P450.

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente cinco metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil

gefitinib, el cual es 14 veces menos potente que gefitinib en la inhibición del crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de gefitinib.

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

Eliminación

Gefitinib 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 aclaramiento plasmático total de gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario tras entre 7 y 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Poblaciones especiales

A partir de los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con cáncer, no se identificó ninguna relación entre la concentración mínima prevista en el estado estacionario y la edad, peso corporal, sexo, raza, o aclaramiento de creatinina del paciente (por encima de 20 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un ensayo fase I abierto en el que se administró una dosis única de 250 mg de gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos. Se observó un aumento promedio en la exposición a gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser 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 mostró que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{24SS}) eran similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática grave debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes eran también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios clínicos no se observaron reacciones adversas, pero las observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia en el uso clínico fueron

las siguientes:

- Atrofia del epitelio corneal y translucencias corneales
- Necrosis papilar renal
- Necrosis hepatocelular e infiltración de macrófagos sinusoidales eosinofílicos

Los datos de estudios *in vitro* indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardíaca (por ejemplo el intervalo QT). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día. Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró gefitinib a ratas durante la organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embrionario a la dosis más alta (30 mg/kg/día).

Sin embargo en el conejo, se observó una reducción en los pesos fetales a dosis de 20 mg/kg/día y superiores. No existieron malformaciones inducidas por el compuesto en ninguna de las especies. Cuando se administró gefitinib a la rata durante la gestación y el parto, hubo una disminución en la supervivencia de las crías para una dosis de 20 mg/kg/día.

Tras la administración oral de gefitinib marcado con C-14 a ratas lactantes 14 días después del parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron de 11 a 19 veces mayores que en sangre.

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

Durante un estudio de carcinogenicidad a 2 años de duración en ratas se observó un pequeño aunque estadísticamente significativo aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares tanto

en ratas macho como hembra y hemangiosarcomas ganglionares mesentéricos en ratas hembra sólo a la dosis más alta (10 mg/kg/día). Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratones, durante el que se observó un pequeño aumento de la incidencia de estos tumores en ratones macho para la dosis intermedia, y tanto en ratones macho como hembra para la dosis más alta. Los efectos alcanzaron significancia estadística para los ratones hembra, pero no para los macho. Tanto en ratones como en ratas no hubo margen en exposición clínica para los niveles sin efecto.

La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

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

Posología y forma de administración

El tratamiento con INHINGER se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas.

Posología

La posología recomendada de INHINGER es un comprimido de 250 mg una vez al día.

Olvido de dosis

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INHINGER en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para gefitinib en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Pacientes con antecedentes de daño renal

En pacientes con daño renal medio o moderado los efectos adversos observados con Gefitinib fueron similares a los observados en pacientes con función renal normal. Sin embargo debe utilizarse con precaución en pacientes con Clearance de Creatinina menor o igual a 20 ml/min

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente

Metabolizadores lentos del CYP2D6

En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específico, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas

Ajuste de dosis por toxicidad

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser manejados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg .

Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben dejar de tomar gefitinib y se considerará un tratamiento alternativo.

Forma de administración

El comprimido se puede tomar vía oral con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua o si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Embarazo Lactancia

Advertencias

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

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

Precauciones especiales de empleo

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Es muy poco frecuente que pacientes que reciben gefitinib, se observe EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe dejar de tomar INHINGER y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con INHINGER y se tratará adecuadamente al paciente.

Factores de riesgo para desarrollar EPI

En un estudio farmacoepidemiológico caso-control que incluyó a pacientes con CPNM que recibían gefitinib o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes **factores de riesgo para desarrollar EPI** (independientemente de que el paciente recibiese INHINGER o quimioterapia): fumador, mal estado funcional ($PS \geq 2$), pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo. El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con Gefitinib o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentándose de forma poco frecuente como hepatitis. Se han producido notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los cambios producidos son graves.

Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática debida a cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de gefitinib

Interacciones con otros medicamentos

Inductores del CYP3A4

Pueden aumentar el metabolismo de gefitinib y disminuir sus

concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparados de plantas que contengan la Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia del tratamiento y se debe evitar .

En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6, el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 podría elevar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. Al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib .

Warfarina

En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o acontecimientos hemorrágicos

Los pacientes que toman warfarina y gefitinib concomitantemente deben ser monitorizados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

Antiacidos

Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H2 pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib, y por lo tanto su eficacia. Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib

Vinorelbina

Los datos de ensayos clínicos fase II, en los que se han empleado gefitinib y vinorelbina concomitantemente, indican que el primero puede exacerbar el efecto neutropéxico del segundo.

Lactosa

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

Precauciones de uso adicionales

Trastornos Gastrointestinales

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación. Estos síntomas deben tratarse como esté clínicamente indicado

Oftalmológicos

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

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

Pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial

En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno reseado de forma incompleta, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependimoma en un ensayo con gefitinib sólo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben gefitinib.

Perforación Gastrointestinal

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes que toman gefitinib. En la mayoría de los casos esto está asociado a otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, historial subyacente de úlcera GI, edad, fumador o metástasis intestinal en las zonas perforadas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Principios activos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de gefitinib

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

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar

a un aumento de un 80% en el AUC medio de gefitinib. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a gefitinib.

No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de este enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas.

Principios activos que pueden disminuir 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 éste. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). En voluntarios sanos, el tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio de gefitinib en un 83%.

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

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib

Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, gefitinib fue administrado concomitantemente junto con metoprolol (un sustrato del CYP2D6). Esto dio lugar a un aumento del 35% en la exposición a metoprolol. Un aumento así podría ser potencialmente relevante en el caso de sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha. Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Otras interacciones potenciales

En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no se queden embarazadas durante el tratamiento.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Gefitinib no debería utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, y debe advertir a las mujeres en edad fértil de no quedar embarazada durante el tratamiento.

No se sabe si gefitinib se secreta en la leche humana. Gefitinib y metabolitos de gefitinib acumulada en la leche de ratas. La lactancia materna está contraindicada, por lo tanto, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con gefitinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con gefitinib, se ha notificado astenia. Por lo tanto, los pacientes que experimenten este síntoma deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos fase III las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3% de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.

El perfil de seguridad presentado está basado experiencia post-comercialización de gefitinib.

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes

Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).

Trastornos oculares

Frecuentes

Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, principalmente leve (CTC grado 1). Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas.

Poco frecuentes

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 han notificado casos con resultados mortales.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).

Frecuentes

Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
Poco frecuentes Pancreatitis, perforación gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes

Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas. Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.

Frecuentes

Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.

Poco frecuentes

Hepatitis.***

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes

Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.

Frecuentes Alteración de las uñas. Alopecia.

Poco frecuentes

Reacciones alérgicas**, incluyendo angioedema y urticaria. Afecciones bullosas incluyendo necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.

Raras

Vasculitis cutánea.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes

Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre. Proteinuria. Cistitis.

Raras

Cistitis hemorrágica.

Trastornos generales

Muy frecuentes

Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
Frecuentes Pirexia.

La frecuencia de RAMs relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal.

*Esta reacción adversa puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas.

**La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o de que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

***Incluye notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En un ensayo clínico, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% pacientes en el grupo de gefitinib versus un 1,1% en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de la EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía gefitinib.

La incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue de aproximadamente un 1%. La mayoría de las notificaciones de las reacciones adversas tipo EPI procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de EPI entre pacientes de esta raza que recibieron tratamiento con gefitinib y placebo fue de aproximadamente un 3% y un 4% respectivamente.

Pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial

En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno reseado de

forma incompleta, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependimoma en un ensayo con gefitinib sólo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben gefitinib.

Eventos tipo Leucemia

Los datos actualmente disponibles no contienen información suficiente para establecer una relación causal entre estos eventos y el uso de gefitinib.

“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”

Sobredosis

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintómicamente; en particular debe controlarse la diarrea grave tal y como esté clínicamente indicado. En un ensayo, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1.500 mg a 3.500 mg. En este ensayo la exposición no aumentó con el incremento de dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría de leves a moderados en cuanto a gravedad, y fueron consecuentes con el perfil de seguridad conocido de gefitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

Conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Blistér precortado de PVC/Aluminio que contiene 10 comprimidos o blíster no precortado de PVC/Aluminio que contiene 10 comprimidos.

Presentaciones:

Tamaño de envase de 30 comprimidos recubiertos.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERIC Laboratorio de Especialidades Medicinales Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP
10447 En República Argentina: Avda Tte Gral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires. Tel:
+54-11-4554-3596 www.ingerics.com.ar Comuniquese con nosotros a través de
fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA S A Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376

Información para el paciente

INHINGER

GEFTINIB

250 mg

comprimidos recubiertos

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es INHINGER y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INHINGER
3. Cómo tomar INHINGER
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INHINGER
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es INHINGER y para qué se utiliza

Inhinger 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)

Inhinger 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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NHINGER

No tome INHINGER

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INHINGER

- si tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón.

Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con INHINGER .

- si alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

Niños y adolescentes

INHINGER no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de INHINGER con otros medicamentos

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

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

- Fenitoína o carbamazepina (para la epilepsia).
- Rifampicina (para la tuberculosis).
- Itraconazol (para infecciones por hongos).
- Barbitúricos (un tipo de medicamento empleado para problemas de sueño).
- Plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, 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 INHINGER .

- 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 o antes de tomar INHINGER .

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 INHINGER, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.

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

Conducción y uso de máquinas

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

INHINGER 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 INHINGER

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

- 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 INHINGER.

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 INHINGER del que debe

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

Si olvidó tomar INHINGER

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

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis: tome el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde. Luego tome la siguiente dosis 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, INHINGER puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- Reacción alérgica (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 INHINGER 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
- Sequedad, enrojecimiento o dolor de boca
- Aumento del enzima hepático alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento

es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar INHINGER .

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 INHINGER
- 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.
- 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.

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 o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos

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

Sobredosis

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

5. Conservación de INHINGER

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el

blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad a menos de 30 ° C

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de INHINGER

- El principio activo es gefitinib. Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib.
- Los demás componentes (excipientes) son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica, povidona (K29-32), laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, hipromelosa), macrogól 300, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE
VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales Director Técnico: Farn Raúl Casaubon MP 10447
En República Argentina: Avda Tte Graf Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires. Tel: +54-
11-4554-3596 www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos
Aires Director Tecnico Jose Luis Cambiaso Farmaceutico



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
CASaubON Leandro
CUIL 20339800376



anmat
CASaubON Raul Enrique
CUIL 20134309777

PROYECTO DE ESTUCHE

INHIGER

GEFITINIB

250 mg

Lote

Vencimiento



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma Digital

CASAUBON Raúl Enrique
Director Técnico
Ingerics SA
33710094409



firma Digital

CASAUBON Leandro
Representante Legal
Ingerics SA
33710094409

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

INHIGER

GEFITINIB

250 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

Código de barras

PRESENTACION Envases por 30 comprimidos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib. Lactosa monohidrato micronizada 163.5 mg
Celulosa microcristalina PH 102 50 mg Croscarmelosa sódica 20 mg PovidonaK3010 mg
Laurilsulfato sódico 1.5 mg Estearato de magnesio 5 mg *Recubrimiento del comprimido Opadry ys
1-7001*; mg Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0.9 mg Óxido de hierro rojo 0.9 mg (CI: 77491)

POSOLOGIA Ver prospecto adjunto

CONSERVACION Conservar entre 15°C y 30°C.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER
AREPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA Laboratorio de Especialidades Medicinales Director Técnico: Farm Raúl Casaubon
MP 10447 En República Argentina: AvdaTteGral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.
Tel: +54-11-4554-3596 www.ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA S A Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos
Aires D Técnica Jose Luis Cambiaso Farmaceutico



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777


anmat
CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



25 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11828

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

CERTIFICADO N° 58145

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000232-14-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

GEFITINIB 250 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

643142

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

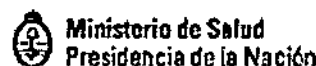
INAME
Av. Corrientes 2192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11828

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58145

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: INGERICS SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7397

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: INHIGER

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

GEFITINIB 250 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 163,5 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 50 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 10 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA (AC-DI-SOL) 20 mg NÚCLEO
LAURILSULFATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO
HIPROMELOSA 2910/5 7,54 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 400 1,5 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,5 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 CETILACETATO 0,118 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,9 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,9 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 30 COMPRIMIDOS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

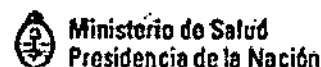
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA.

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA.

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE02

Acción terapéutica: Inhibidor de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Inhinger 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"). Inhinger 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

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
ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

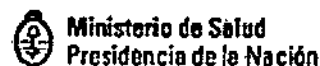
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INGERICS SA	2271/15	AVENIDA TTE GRAL DONATO ALVAREZ 2574	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000232-14-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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