

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEFITINIB
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 3 tiras de AL/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD, Padra, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-032-L01
Fecha de Inscripción:	30 de abril de 2020.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Gefitinib	250,0 mg*
*Se añade un 5% de exceso.	
lactosa monohidratada	244,50 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, después de fallo de quimioterapia previa basada en platino y quimioterapia con Doxetaxel.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Gefitinib o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Rara vez se ha observado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes a quienes se les está administrando Gefitinib, la cual puede tener un inicio agudo y en algunos casos ha sido

fatal (véase Reacciones secundarias y adversas). Se ha observado que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática concurrente/neumonía intersticial/neumoconiosis/neumonía por radiación/neumonía inducida por fármacos tienen una mayor tasa de mortalidad derivada de esta condición.

Si los pacientes presentan deterioro de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, debe interrumpirse el tratamiento con Gefitinib e iniciarse rápidamente una investigación. Si se confirma enfermedad pulmonar intersticial, se debe suspender Gefitinib y tratar adecuadamente al paciente.

En un estudio de control epidemiológico en Japón (Ver Reacciones adversas) realizado a 3159 pacientes con CPCNP quienes estuvieron recibiendo Gefitinib o quimioterapia por hasta 12 semanas, el seguimiento por factores de riesgo para desarrollar EIP (sin relacionarse a pacientes que recibieron Gefitinib tabletas o quimioterapia) fueron identificados: hábito de fumar, pobre estado de desempeño ($EP \geq 2$), evidencia de CT en exploración de pulmón normal reducido ($\leq 50\%$), diagnóstico reciente de CPCNP (< 6 meses), EIP preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y enfermedad cardíaca concurrente. Los riesgos de mortalidad media en pacientes quienes desarrollaron EIP en ambos tratamientos fueron altos en pacientes con los siguientes factores de riesgos: hábito de fumar, evidencia de CT en exploración de pulmón normal reducido ($\leq 50\%$), EIP preexistente, edad avanzada (≥ 65 años) y extensas áreas adherentes a la pleura ($\geq 50\%$).

Se han observado alteraciones de ensayo funcional de hígado (incluyendo incremento en alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina) (ver Reacciones adversas), presentando raramente como hepatitis. Por lo tanto se recomienda ensayo funcional del hígado periódicamente. Gefitinib tabletas debe ser usado con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Si existen cambios severos debe ser considerada la interrupción del tratamiento.

Se han reportado casos de accidentes cerebrovasculares en estudios clínicos de Gefitinib tabletas, su relación con el medicamento no se ha establecido.

Las sustancias inductoras de la actividad CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo y disminuir las concentraciones de gefitinib en el plasma. Por consiguiente, la coadministración con inductores CYP3A4 (ej. Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o Hierba de San Juan) pueden reducir la eficacia (ver Interacciones).

El Índice Internacional Normalizado (INR) elevadas y/o casos de hemorragias han sido reportados en algunos pacientes tomando warfarina (ver Interacciones). Los pacientes que estén tomando Warfarina deben monitorearse regularmente por cambios en el Tiempo de Protombina (TP) o (INR).

Los medicamentos que causan elevación significativa sostenida en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por consiguiente reducir la eficacia (ver Interacciones y Farmacocinética)

Los pacientes deben ser advertidos a buscar ayuda médica inmediata en caso de desarrollar algún síntoma ocular, diarrea persistente o severa, náusea, vómito o anorexia. Estos síntomas pueden conducirse como está clínicamente indicado (ver reacciones adversas).

En un estudio Fase I/II de Gefitinib Tabletetas y radiación en pacientes pediátricos, recientemente diagnosticados con glioma del tallo cerebral o glioma maligno supratentorial incompletamente resecado, 4 casos (1 fatal) de SNC fueron reportados de 45 pacientes involucrados. Fue reportado también un caso de hemorragia SNC en un niño con ependimoma en un estudio con Gefitinib Tabletetas solo. No existe evidencia que sugiera incremento de riesgo de hemorragia cerebral en adultos con CPCNP recibiendo tratamiento con Gefitinib Tabletetas.

En estudio clínico Fase II donde Gefitinib Tabletas ha sido usado concomitantemente con vinorelvina, los datos indican que la Gefitinib Tabletas puede exacerbar el efecto neutropénico de la vinorelvina.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas de medicamentos (RAMs) más comunes que se presentaron con Gefitinib en más de 20 % de los pacientes fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, prurito, piel seca y acné). Las RAMs normalmente se presentan en el primer mes de tratamiento y generalmente son reversibles. Aproximadamente 10 % de los pacientes tuvieron una RAM severa (criterios de toxicidad comunes (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a una RAM.

Las reacciones adversas (RAMs) deben asignarse a las categorías de frecuencia de la Tabla 1 basada en la incidencia de reportes de casos adversos reportados comparables en recopilación de datos comunes de estudios clínicos Fase III de ISEL, INTEREST e IPASS (2,462 pacientes tratados con Gefitinib Tabletas). No fue tomada en cuenta la frecuencia de los reportes dentro de los grupos de tratamiento comparativos o si el investigador lo considera relacionado al estudio de la medicación.

Frecuencia de RAMs relacionando valores de laboratorio alterados en base a pacientes con 2 o más grados de CTC cambio de referencia en los parámetros relevantes de laboratorio.

Tabla 1 – Reacciones adversas por frecuencia y Sistema/Órgano:

Muy común (>10 %)	Desórdenes gastrointestinales:	Diarrea, (34,9 %) principalmente de naturaleza leve a moderada (grado CTC 1 ó 2) y menos frecuentes, severa (grado CTC 3 ó 4). Náusea (17,8 %), principalmente de naturaleza media (grado CTC 1). Vómito (13,8 %), principalmente de naturaleza media a moderada (grado CTC 1 ó 2) Estomatitis (11,0 %) predominantemente media en naturaleza grado CTC 1).
	Enfermedades Hepatobiliares:	Elevaciones en la alanina aminotransferasa (11,4 %), principalmente media a moderada.
	Desórdenes del metabolismo y la nutrición:	Anorexia (1,7 %), principalmente de naturaleza media a moderada (grado CTC 1 ó 2)
	Enfermedades de la piel y tejidos subcutáneos:	Reacciones cutáneas (57,9 %), principalmente media a moderada (grado CTC 1 ó 2), rash pustular, en ocasiones picazón con piel seca, en una base eritematosa.
	Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:	Astenia (17,7%), principalmente de naturaleza media (grado CTC 1).
Comunes (De >1 a ≤ 10 %)	Gastrointestinal disorders:	Deshidratación (1,8 %), secundarias a diarrea, náusea, vómito o anorexia.

		Boca seca*, (2,0%) predominantemente de naturaleza media (grado CTC 1).
	Enfermedades vasculares:	Hemorragia (4,3 %), tales como epistaxis y hematuria.
	Enfermedades hepatobiliares:	Elevaciones en Aspartato aminotransferasa (7,9 %), principalmente leve a moderada. Elevaciones en bilirrubina total (2,7 %), principalmente leve a moderada.
	Enfermedades renales y urinarias:	Elevaciones de creatinina en sangre en laboratorio (1,5 %). Proteinuria (7,7 %)
	Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo:	Enfermedad de las uñas (7,9%) Alopecia (4,7 %)
	Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:	Pirexia (8,7%)
	Enfermedades oftalmológicas:	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, (6,7%) principalmente de naturaleza media (grado CTC 1).
	Enfermedades Respiratorias, torácicas y mediastinal:	Enfermedad Intersticial de pulmón (1,3 %), con frecuencia severa (grado CTC 3-4). Se han reportado consecuencias fatales.
No comunes (De > 0,1 a ≤ 1%)	Enfermedades Gastrointestinales	Pancreatitis (0,1%)
	Enfermedades oftalmológicas:	Erosión corneal (0,3%), reversible y en ocasiones en asociación con crecimiento de pestañas
	Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo:	Reacciones alérgicas** (0,9 %), incluyendo angioedema y urticaria.
Rara (De > 0,01a ≤ 0,1%)	Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo:	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme (0,04 %)
	Enfermedades hepatobiliares:	Hepatitis (0,08 %)

* Este evento puede ocurrir en asociación con otras condiciones secas (principalmente reacciones cutáneas) vistas con Gefitinib Tabletas.

******La incidencia general de reacciones alérgicas de AEs reportadas en los datos comunes de los estudios de ISEL, INTEREST e IPASS fue de 1,5 % (36 pacientes). Catorce de 36 pacientes fueron excluidos del reporte de frecuencia, como el contenido de sus reportes de cualquier evidencia de etiología no alérgica o que la reacción alérgica fue resultado del tratamiento con otra medicación.

De un estudio clínico a doble ciego Fase II (1692 pacientes) comparando Gefitinib Tabletas plus mayor cuidado de apoyo (BSC) a placebo plus BSC en pacientes con NSCLC avanzado quienes habían recibido 1 ó 2 regímenes previos de quimioterapia y fueron reacios o intolerantes al régimen más reciente, la incidencia de casos tipo EIP (Enfermedad intersticial de pulmón) en la población total fue similar y aproximadamente de 1 % en ambos grupos de tratamiento.

La mayoría de los casos reportados de tipo EIP fueron de pacientes cuyo origen étnico es oriental y la incidencia EIP en los pacientes recibiendo tratamiento con Gefitinib Tabletas y placebo fue similar, aproximadamente 3 y 4 % respectivamente. Un caso fue fatal, y este ocurrió en un paciente recibiendo placebo.

En un estudio de vigilancia post comercialización en Japón (3350 pacientes) el índice de casos tipo EIP en pacientes recibiendo Gefitinib Tabletas fue de 5,8%.

En un estudio de control epidemiológico en Japón (Ver Reacciones adversas) realizado en pacientes con CPCNP, la incidencia acumulativa de EIP a 12 semanas repetidas fue de 4,0 % en pacientes recibiendo Gefitinib Tabletas y de 2,1 % en aquellos que recibieron quimioterapia y la relación de probabilidad (RP) ajustada de evolución de EIP fue 3,2 (intervalo de confianza 95,0 % (IC) de 1,9 a 5,4) para Gefitinib Tabletas versus quimioterapia. Un incremento de riesgo de EIP Gefitinib Tabletas relacionado a quimioterapia fue visto predominantemente durante las primeras 4 semanas de tratamiento (RP ajustada 3,8; 95% CI de 1,9 a 7,7); después de eso, el riesgo relativo fue más bajo (RP ajustada 2,5; 95% CI de 1,1 a 5,8).

En un estudio clínico abierto Fase III (1217 pacientes) comparando Gefitinib Tabletas a quimioterapia en cascada carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados con CPCNP en Asia, la incidencia de casos EIP fue de 2,6 % en el tratamiento con Gefitinib Tabletas contra 1,4 % en el de carboplatino/paclitaxel.

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada para Gefitinib Tabletas es de una tableta de 250 mg una vez al día, tomada con o sin alimento.

La tableta puede ser dispersada en la mitad de un vaso de agua no carbonatada. No pueden ser usados otros líquidos. Deje caer la tableta en el agua, sin triturarla, agitando hasta que la tableta se disperse (10 minutos aproximadamente) y tome el líquido inmediatamente. Enjuague el vaso con medio de agua y tome. El líquido puede ser administrado también a través del tubo naso-gástrico en pacientes que no puedan tragar.

No se recomienda Gefitinib Tabletas para la primera línea de tratamiento ya que de esa manera puede no ser eficaz.

No se recomienda el uso de Gefitinib Tabletas en niños o adolescentes, ya que no ha sido estudiada su seguridad y eficacia en estas poblaciones.

No se requiere ajuste de dosis en base a la edad del paciente, peso corporal, género, raza o función renal, o en pacientes con disfunción hepática moderada a severa debido a metástasis en el hígado.

Ajuste de dosis: Los pacientes con enfermedad de diarrea tolerada o reacciones adversas al medicamento en la piel pueden manejarlo exitosamente haciendo una breve interrupción del tratamiento (hasta de 14 días) seguido por el restablecimiento de una dosis de 250 mg.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de gefitinib es principalmente vía CYP3A4. En voluntarios sanos, la coadministración con rifampicina (un conocido potente inductor de CYP3A4), redujo el ABC media de gefitinib en un 83 % del valor registrado sin rifampicina (véase Precauciones generales).

La coadministración con itraconazol (un inhibidor de CYP3A4) resultó en un incremento del 80 % en el ABC media de gefitinib en voluntarios sanos. Este incremento puede ser clínicamente relevante ya que las experiencias adversas están relacionadas a la dosis y exposición.

La coadministración de fármacos que ocasionan elevaciones sostenidas significativas en el pH gástrico ≥ 5 , redujo el ABC media de gefitinib en un 47%.

Uso en Embarazo y lactancia:

No existen datos del uso de Gefitinib tabletas en mujeres embarazadas o lactantes. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Estudios en animales también indicaron que gefitinib y ciertos metabolitos pasan en la leche materna de las ratas.

Las mujeres con potencial de embarazarse deben estar advertidas sobre evitar el embarazo y se debe recomendar a las madres que están amamantando para que suspendan la lactancia mientras estén recibiendo tratamiento con Gefitinib tabletas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe tratamiento específico para casos de sobredosis con Gefitinib Tabletadas y no se han establecido los posibles síntomas. No obstante, un limitado número de pacientes fue tratado en estudios clínicos fase I, con dosis diarias de hasta 1000 mg.

Se observó un incremento en la frecuencia y seguridad de algunas reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con sobredosis pueden tratarse sintomáticamente; la diarrea severa en particular debe manejarse apropiadamente.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE02

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, Inhibidores de la protein-quinasa.

Farmacología

Gefitinib puede inhibir la actividad de muchas tirosin kinasas asociadas con los receptores de la pared de la membrana celular, incluyendo aquellos asociados con el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR. Este efecto finalmente bloquea el crecimiento y reproducción celular. El EGFR se expresa en la pared celular de muchas células normales y cancerígenas, incluyendo aquellas del colon, pulmón, cabeza y cuello.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El fármaco se metaboliza en el hígado. Las concentraciones pico se alcanzan en 3 a 7 horas y alcanza las concentraciones del estado estacionario en el plasma a los 10 días. La vida media de eliminación es a las 48 horas. Se excreta fundamentalmente en las heces.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Seguir las instructivas vigentes para el uso y manipulación de agentes citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2020.