

GEFINTER®

GEFITINIB 250 mg

Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Gefitinib 250 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de calcio, Opadry II beige.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE02

INDICACIONES
GEFINTER® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

GEFINTER® está indicado para el tratamiento de primera línea del Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK-EGFR).

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

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

FARMACOCINÉTICA
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 de la proteína de transporte de membrana Pgp.

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

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

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente 5 metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue 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 1 vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario después 7 a 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

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

Insuficiencia hepática
En un ensayo de 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 observó que tras la administración diaria de 250 mg de Gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{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.

ENSAYOS CLÍNICOS
Eficacia clínica y seguridad
Tratamiento de primera línea
El ensayo fase III aleatorizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia¹ con Cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado (Estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex fumadores ocasionales (dejaron de fumar > 15 años atrás y fumaban < 10 paquetes año) o no fumadores (Ver **Tabla 1**).

¹China, Hong Kong, Indonesia, Japón, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y Tailandia.

Tabla 1: Resultados de eficacia para Gefitinib versus carboplatino / paclitaxel en el ensayo IPASS				
Población	N	Tasas de respuesta objetiva (TRO) e IC del 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Variable principal supervivencia libre de progresión (SLP) ^{a,b}	Supervivencia global ^{a,b}
Global	1.217	43,0% vs 32,2% [5,3%, 16,1%]	IR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p < 0,0001	IR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p = 0,1087
Mutación positiva del EGFR	261	71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]	IR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p < 0,0001	IR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Mutación negativa delE GFR	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	IR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	IR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutación desconocida del EGFR	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	IR 0,68 [0,58; 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	IR 0,82 [0,70; 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

^a Los valores presentados son para Gefitinib frente a carboplatino / paclitaxel.
^b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% para el índice de riesgo (IR).
N Número de pacientes aleatorizados.
IR Índice de riesgo (Índices de riesgo < 1 a favor de Gefitinib).

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. Los pacientes con mutación positiva de EGFR tratados con Gefitinib experimentaron una mejoría significativamente mayor en la calidad de vida y en los síntomas del Cáncer de pulmón vs carboplatino / paclitaxel (Ver **Tabla 2**).

Tabla 2: Resultados de calidad de vida para Gefitinib versus carboplatino / paclitaxel en el ensayo IPASS			
Población	N	Tasa de mejora FACT-L QoL ^a %	Tasa de mejora de los síntomas de la LCS ^a
Global	1.151	(48,0% vs 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs 48,5%) p = 0,3037
Mutación positiva del EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs 53,9%) p = 0,0003
Mutación negativa del EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs 47,5%) p = 0,0002

Los resultados de los índices del resultado del ensayo ("*Trial Outcome Index*") avalaban los resultados de FACT-L y LCS.
^a Los valores presentados son de Gefitinib frente a carboplatino / paclitaxel.
N Número de pacientes evaluables para análisis de calidad de vida.
QoL Calidad de vida ("*Quality of Life*").
FACT-L Valoración funcional del tratamiento para Cáncer de pulmón ("*Functional assesment of cancer therapy-lung*").
LCS Subescala de Cáncer de pulmón ("*Lung cancer subscale*").

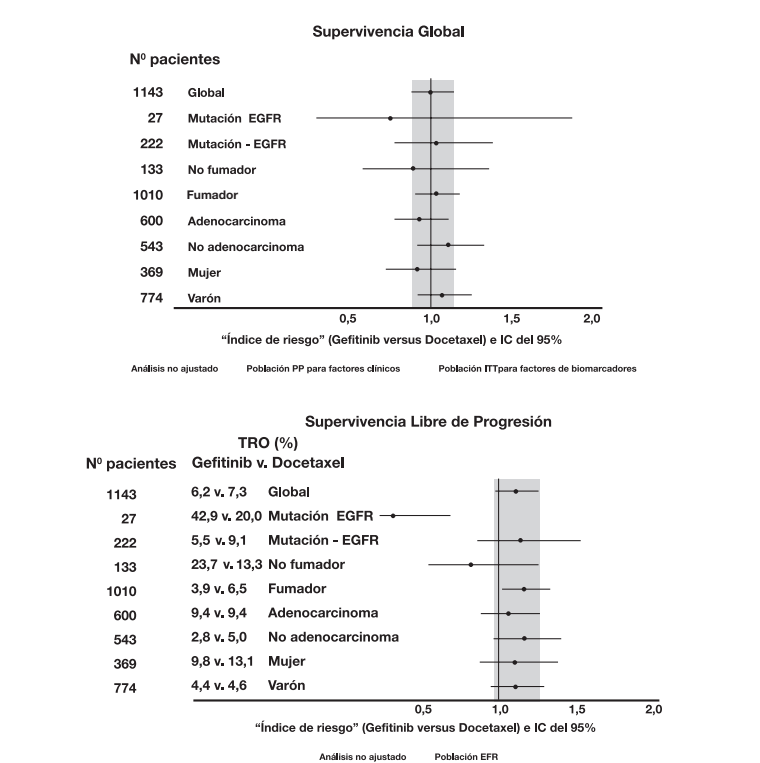
En el ensayo IPASS, Gefitinib mostró valores superiores de SLP (sobrevida libre de progresión), TRO, QoL y alivio de síntomas sin diferencia significativa en la supervivencia global en comparación con carboplatino / paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores albergaron mutaciones activadoras de la tirosina quinasa del EGFR.

Pacientes pretratados
El ensayo fase III aleatorizado INTEREST fue llevado a cabo en pacientes con Cáncer de pulmón a células no pequeñas 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 (Ver **Tabla 3**).

Tabla 3: Resultados de eficacia para Gefitinib versus carboplatino / paclitaxel en el ensayo IPASS				
Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Supervivencia libre de progresión ^{a,b}	Supervivencia libre de progresión ^{a,b}
Global	1.466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	IR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	IR 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
Mutación positiva del EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	IR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	IR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
Mutación negativa del EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	IR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	IR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
Asiáticos ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	IR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p = 0,1746	IR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p = 0,7711
No asiáticos	1.143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	IR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	IR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p = 0,9259

^a Los valores presentados son de Gefitinib frente a docetaxel.
^b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 96% para el índice de riesgo (IR) de supervivencia global en la población global, o en otros casos intervalos de confianza del 95% para IR.
^c Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154.
N Número de pacientes aleatorizados.
IR Índice de riesgo (Índices de riesgo < 1 a favor de Gefitinib).

Figuras 1 y 2 Resultados de eficacia en subgrupos de pacientes no asiáticos en el estudio INTEREST (N pacientes = Número de pacientes aleatorizados)



El ensayo fase III aleatorizado ISEL, fue llevado a cabo en pacientes con Cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes de quimioterapia y que era refractarios o intolerantes el régimen recibido más recientemente. Se comparó Gefitinib más el mejor tratamiento de soporte frente a placebo más el mejor tratamiento de soporte. Gefitinib no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza (Ver **Tabla 4**).

Tabla 4: Resultados de eficacia para Gefitinib versus placebo en el ensayo ISEL				
Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% para la diferencia entre tratamientos ^a	Tiempo hasta el fracaso del tratamiento ^{a,b}	Variable principal supervivencia global ^{a,b,c}
Global	1.692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	IR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	IR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871
Mutación positiva del EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	IR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	IR NC NA vs 4,3 m
Mutación negativa del EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	IR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	IR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p = 0,4449
No fumador	375	18,1% vs 0% [12,3%, 24,0%]	IR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p < 0,0001	IR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p = 0,0124
Fumador	1.317	5,3% vs 1,6% [1,4%, 5,7%]	IR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	IR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Asiáticos ^d	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	IR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	IR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p = 0,0100
No asiáticos	1.350	6,8% vs 1,0% [3,5%, 7,9%]	IR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	IR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p = 0,2942

^a Los valores presentados son de Gefitinib frente a placebo.
^b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% para el índice de riesgo (IR).
^c Prueba del orden logarítmico estratificada para el global; sino, modelo de riesgo proporcional de cox.
^d La raza asiática excluye pacientes de origen indio y se refiere al origen racial de un grupo de pacientes y no necesariamente a su lugar de nacimiento.
N Número de pacientes aleatorizados.
NC No calculado para el índice de riesgo (IR) de supervivencia global ya que el número de acontecimientos es demasiado escaso.
NA No alcanzado.
IR Índice de riesgo (Índices de riesgo < 1 a favor de Gefitinib).

Estado de mutación del EGFR y características clínicas
En un análisis multivariable de 786 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^{*} (Ver **Tabla 5**). Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

Tabla 5: Resumen del análisis multivariable de regresión logística para identificar factores que predijeron independientemente la presencia de mutaciones del EGFR en 786 pacientes caucásicos^{*}

Factores que predijeron la presencia de mutación del EGFR	Valor de p	Cocientes de mutación del EGFR	Valor predictivo positivo (9,5% de la población global son mutación positiva del EGFR (M+))
Hábito tabáquico	< 0,0001	6,5 veces mayor en no fumadores que en fumadores	• 28/70 (40%) de los no fumadores son M+ • 47/716 (7%) de los fumadores son M+
Histología	< 0,0001	4,4 veces mayor en adenocarcinoma que en no adenocarcinoma	• 63/396 (16%) de los pacientes con histología de adenocarcinoma son M+ • 12/390 (3%) de los pacientes con histología de no adenocarcinoma son M+
Sexo	0,0397	1,7 veces mayor en mujeres que en varones	• 40/235 (17%) de las mujeres son M+ • 35/551 (6%) de los varones son M+

^{*}de los siguientes estudios: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **GEFINTER®** debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el empleo de terapias antineoplásicas.

Posología

La posología recomendada de **GEFINTER®** es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se omite una dosis de **GEFINTER®**, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un período menor a 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **GEFINTER®** en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para **GEFINTER®** en la población pediátrica para la indicación de Cáncer de pulmón a células no pequeñas.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina > 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución.

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 monitoreados cuidadosamente 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 discontinuar el tratamiento con **GEFINTER®** y se considerará un tratamiento alternativo.

Forma de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido se debe tomar 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 triturarlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso ocasionalmente, 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 algunos de sus excipientes.

Lactancia.

ADVERTENCIAS

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el 1,3% de los pacientes que recibieron Gefitinib, se ha observado 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 interrumpir la terapia con Gefitinib y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y tratar adecuadamente al paciente.

En un estudio farmacoepidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con Cáncer de pulmón a células no pequeñas 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 Gefitinib o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS > 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (< 50%), diagnóstico reciente de Cáncer de pulmón a células no pequeñas (< 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 primeras 4 semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC del 95%: 1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC del 95%: 1,1 a 5,8). 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 (< 50%), EPI preexistente, edad avanzada (> 65 años) y áreas extensas adheridas a la pleura (> 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 un aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib.

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.

Precauciones de uso adicionales

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.

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 ocurren tras la reinstauración de Gefitinib, se debe considerar la interrupción permanente.

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 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependimoma en un ensayo de Gefitinib solo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben Gefitinib.

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes que toman Gefitinib. En la mayoría de los casos 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 la zonas perforadas.

PRECAUCIONES

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) pueden 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 monitoreado para detectar posibles reacciones adversas a Gefitinib.

No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia el tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado 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 Gefitinib. 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 en 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 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 (Índice Internacional Normalizado) y/o acontecimientos hemorrágicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Gefitinib no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si Gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en período de lactancia. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con Gefitinib.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

En estudios en ratas 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 la 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 embrionfetal a la dosis más alta (30 mg/Kg/día). Sin embargo, en conejos, 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 ratas 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 la sangre.

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

Durante un estudio de carcinogenicidad de 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 de 2 años, durante el que se observó un pequeño aumento en 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 el ratón macho). Tanto en ratones como en ratas no hubo margen en exposición clínica para los niveles sin efecto. La relevancia cínica de estos hallazgos es desconocida.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gefitinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, 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

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con Gefitinib) 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 en la **Tabla 6** está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia postcomercialización de Gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas, donde ha sido posible, a las categorías de frecuencia en la **Tabla 6** en base a la incidencia de notificaciones comparables de reacciones adversas en el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con Gefitinib).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100); raros (> 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.

Tabla 6: Reacciones adversas

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).
	Pocos frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas.
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).
	Frecuentes	Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC Grado 1).
		Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC Grado 1).
	Muy frecuentes	Pancreatitis, perforación gastrointestinal.
		Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
		Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Muy frecuentes	Hepatitis***
		Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC Grado 1 ó 2), a veces con prurito y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.
		Alteración de las uñas.
Trastornos de los riñones y del tracto urinario	Alopecia.	
	Frecuentes	Reacciones alérgicas**, incluyendo angioedema y urticaria. Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar.
	Poco frecuentes	Afecciones bullosas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
		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 o más grados de los CTC respecto al valor basal.

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

**La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada en el análisis combinado de los ensayos ISEL, INTEREST e IPASS fue del 1,5% (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos de la frecuencia notificada, que sus síntomas 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 el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% (10) pacientes en el grupo de Gefitinib vs un 1,1% (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de la EPI fue mortal, y ocurrió en un paciente que recibía Gefitinib.

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue aproximadamente 1% para ambos brazos de tratamiento. 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 aproximadamente 3% y 4% respectivamente. Una reacción adversa del tipo EPI fue fatal, y ésta ocurrió en un paciente que recibía placebo.

En un estudio de seguimiento postcomercialización en Japón (3.350 pacientes) la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían Gefitinib fue 5,8%. La proporción de reacciones adversas tipo EPI con resultado mortal fue 38,6%.

En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparó Gefitinib frente a la combinación de quimioterapia carboplatino / paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con **Cáncer de pulmón a células no pequeñas** avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue 2,6% en el brazo de tratamiento con Gefitinib versus 1,4% en el brazo de tratamiento con carboplatino / paclitaxel.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis por Gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse la diarrea grave según 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 a Gefitinib no aumentó con el incremento de la dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría leves a moderados en cuanto a la gravedad, y fueron consecuentes con el perfil de seguridad conocido de Gefitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

GEFINTER®, *comprimidos recubiertos*, debe ser almacenado en su envase original a temperaturas menores a 25°C.

PRESENTACIÓN

GEFINTER®/ GEFITINIB 250 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.405

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Emisión: Septiembre 2022