

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

GEFILEV
GEFITINIB 250 mg

Comprimidos recubiertos

Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta medica

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) no microcítico (**CPNM**) localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK_EGFR).

~~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.~~

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada de Gefitinib es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se omite una dosis de Gefitinib debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si son menos de 12 horas para la siguiente dosis, 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

La seguridad y eficacia de Gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido determinadas.

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

clearance de creatinina de ≤ 20 ml/min y se recomienda tener precaución en estos casos.

Ancianos

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

Metabolizadores lentos del CYP2D6

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

Ajuste de dosis por toxicidad

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

Modo de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede tragarse entero con agua o si la dosis 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). Se debe enjuagar el vaso con medio vaso de agua, que debe tomarse también la dispersión también puede ser administrada a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

CLASIFICACION Y ACCION TERAPEUTICA:

Gefitinib es un agente antineoplásico; Inhibidor **directo** de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE02

ACCION FARMACOLÓGICA**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 en 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 la promoción del crecimiento de la célula tumoral,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

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 selectiva que inhibe 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 demostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR.

Propiedades Farmacocinéticas**Absorción**

Luego de la administración oral de Gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan por lo general 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 los alimentos. 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 lo que denota 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.

Metabolismo

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 otra 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

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 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg**

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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

~~La posología recomendada de Gefitinib es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se omite una dosis de Gefitinib debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si son menos de 12 horas para la siguiente dosis, 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

~~La seguridad y eficacia de Gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido determinadas.~~

~~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 moderada a severa (B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas elevadas de Gefitinib. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas. Las concentraciones plasmáticas no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.~~

Insuficiencia renal

~~No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con clearance de creatinina de ≤20 ml/min y se recomienda tener precaución en estos casos.~~

Ancianos

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

Metabolizadores lentos del CYP2D6

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

Ajuste de dosis por toxicidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

~~tratamiento alternativo.~~

Modo de administración

~~El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede tragarse entero con agua o si la dosis 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 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). Se debe enjuagar el vaso con medio vaso de agua, que debe tomarse también la dispersión también puede ser administrada a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.~~

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Lactancia

No se sabe si Gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento.

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 bien validada y consistente para evitar determinaciones falsos negativos o falsos positivos.

Las muestras de tejido tumoral son las más recomendadas para determinar el estado de mutación en el EGFR. Una muestra del tumor se debe recoger y testear siempre que sea factible. Si una muestra tumoral no está disponible o evaluable, puede utilizarse ADN de tumor circulante (ctDNA) obtenido a partir de una muestra de sangre (plasma). Sólo deben usarse pruebas robustas, confiables y sensibles con utilidad demostrada en ctDNA para la determinación del estado de mutación de EGFR del ctDNA. Las mutaciones EGFR identificadas en ctDNA son altamente predictivo de tumores con mutación de EGFR positiva. Sin embargo, no siempre es posible detectar mutaciones de EGFR usando este tipo de muestra (0,2% de falsos positivos, 34,3% de falsos negativos).

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y debe evaluarse inmediatamente al paciente. Si se confirma la ILD, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

El riesgo de mortalidad entre los pacientes que desarrollaron ILD tratados con Gefitinib o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

quimioterapia fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), ILD preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentadas poco frecuentemente como hepatitis. Se han observado reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos llevó a resultados mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento si los cambios producidos son graves.

Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática por cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib.

Interacciones con otros productos medicinales

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de Gefitinib y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (ej., 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. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a Gefitinib al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4.

Se han reportado elevaciones en el índice internacional normalizado (INR) y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina junto con Gefitinib. Los pacientes que toman warfarina y Gefitinib concomitantemente deben ser controlados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

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

Los datos publicados de ensayos clínicos de fase II, donde Gefitinib y vinorelbina han sido utilizados de manera concomitante, indican que Gefitinib puede exacerbar el efecto neutropénico de vinorelbina.

Lactosa

Gefilev contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES**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 clínicamente.

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.

En un ensayo que estudiaba el uso de Gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico temprano o glioma supratentorial maligno resecado de forma incompleta, fueron notificados casos de hemorragias a nivel del SNC. 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 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.

Interacciones medicamentosas 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

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 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*).

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.

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Gefitinib

Los estudios *in vitro* han demostrado que el gefitinib tiene un potencial limitado para inhibir CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, se administró gefitinib con metoprolol (un sustrato CYP2D6). Esto resultó en un aumento del 35% en la exposición al metoprolol. Tal aumento podría potencialmente ser relevante para los sustratos de CYP2D6 con un margen 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.

Otras interacciones potenciales

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

Efectos carcinogénicos

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mamíferos *in vitro* o *in vivo*, con o sin activación metabólica, no revelaron signos de poder mutagénico del Gefitinib. El Gefitinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad cuando la dosis también era tóxica para la progenitura. Tanto en el estudio de fecundidad en machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó una mayor pérdida post-implantacional tras la administración del fármaco. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

Eventos cerebrovasculares

Según los estudios clínicos publicados, realizados con Gefitinib se detectaron eventos cardiovasculares, pero no pudo establecerse una relación directa con el fármaco. No ha podido determinarse que exista un mayor riesgo de hemorragia cerebral entre los pacientes adultos con CPCNP tratados con Gefitinib.

Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres 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. Ha demostrado toxicidad reproductiva en animales, desconociéndose el riesgo en 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 está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Según estudios, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, **observadas en más del 20% de los pacientes**, comprenden diarrea y reacciones cutáneas (rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Ocurren generalmente durante el primer mes de tratamiento, y por lo general, son reversibles.

Se han reportado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial, algunos de los cuales han sido mortales

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

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).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas. Queratitis (0,12%)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, 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.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas. 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.
	Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme. Vasculitis cutánea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEFILEV COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg

Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre. Proteinuria. Cistitis.
	Raras	Cistitis hemorrágica. Insuficiencia renal severa.
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.
Sistema hematológico	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
		Hemorragia tumoral
		Eventos tipo leucémico
		Eventos cerebrovasculares

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.

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por Gefitinib.

En ensayos sobre pacientes tratados con dosis diarias de hasta 1000 mg se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas reacciones adversas, principalmente rash cutáneo y diarrea. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse la diarrea grave tal y como esté clínicamente indicado.

CONSERVACIÓN: ~~mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.~~

Almacenar a no más de 30 °C

FABRICANTE Y TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Importado en Chile por Laboratorio LKM S.p.A, Av. Los militares 5001, Piso 12, Las condes, Santiago, Chile.

Elaborado en Laboratorio LKM S.A, Lynch 3461/63 C.A.B.A, Argentina.