

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de gefitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 161,0 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos marrones, redondos, biconvexos y recubiertos con película de aproximadamente 11,1 mm × 5,6 mm de dimensión, marcados con “250” por un lado y lisos por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gefitinib Mylan está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La posología recomendada de Gefitinib Mylan es un comprimido de 250 mg una vez al día. 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 Gefitinib Mylan en niños y adolescentes menores de 18 años. El uso de gefitinib en la población pediátrica para la indicación de CPNM no es apropiado.

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 (ver sección 5.2).

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 (ver sección 5.2).

Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente (ver sección 5.2).

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 (ver sección 5.2).

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 (ver sección 4.8). 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

Vía oral. El comprimido se puede tomar 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se sopesa el uso de Gefitinib Mylan 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 (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el 1,3% de pacientes que reciben gefitinib, se ha observado EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal (ver sección 4.8). Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios, como disnea, tos y fiebre, se debe dejar de tomar Gefitinib Mylan y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe suspender de forma definitiva el tratamiento con Gefitinib Mylan y se tratará adecuadamente al paciente.

En un estudio farmacoepidemiológico de casos y controles japonés que incluyó a 3.159 pacientes con CPNM, que recibían gefitinib o quimioterapia, y a los que se realizó un seguimiento durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para acabar presentando EPI (independientemente de que el paciente recibiese gefitinib 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 (\geq 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 (OR

ajustada 3,8; IC al 95% 1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95% 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con gefitinib o que recibían quimioterapia y que presentaron 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 (ver sección 4.8).

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 (ver sección 5.2).

Interacciones con otros medicamentos

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 (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 (ver sección 4.5).

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 (ver sección 4.5).

En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.5). Se debe realizar un seguimiento con regularidad de los pacientes que toman warfarina y gefitinib de manera concomitante para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o en el INR.

Los medicamentos que causan una elevación prolongada considerable del pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores 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 (ver secciones 4.5 y 5.2).

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 neutropénico del segundo.

Lactosa

Gefitinib Mylan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 (ver sección 4.8).

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 de fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y de radiación en pacientes pediátricos con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno resecaado 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 con gefitinib sólo. 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, incluidos medicamentos concomitantes como corticoesteroides o AINE, antecedentes subyacentes de úlcera GI, edad, fumador o metástasis intestinal en las zonas perforadas.

4.5 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

Ciertos estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib es un sustrato de la glucoproteína 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 esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 (ver sección 5.2). 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% (ver sección 4.4).

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. Las dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman con regularidad 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% (ver secciones 4.4 y 5.2).

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib

Ciertos 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 (ver sección 4.4).

4.6 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 realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe utilizarse Gefitinib Mylan durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si gefitinib se excreta en la leche materna. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto, esta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento (ver sección 4.3).

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el análisis combinado de los ensayos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con gefitinib), las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluidos erupción, 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 o 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.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad presentado en la Tabla 1 está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia poscomercialización de gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas, cuando ha sido posible, a las categorías de frecuencia de la Tabla 1 según la incidencia de notificaciones comparables de reacciones adversas en el análisis combinado de los ensayos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con 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.

Tabla 1. 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 o 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis, ojo seco*, principalmente leves (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal, reversible y en ocasiones en asociación a un crecimiento anómalo de las pestañas.
		Queratitis (0,12%)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 o 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 o 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
		Estomatitis, predominantemente de carácter leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación, secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
		Boca seca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
Poco frecuentes	Pancreatitis	
	Perforación gastrointestinal.	
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevaciones en alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones en aspartato aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
		Elevaciones en bilirrubina total, principalmente de leves a moderadas.
	Poco frecuentes	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente erupción pustular leve o moderada (CTC grado 1 o 2), en ocasiones con picor y sequedad de la piel, incluidas fisuras de la piel, sobre una base eritematosa.

	Frecuentes	Trastorno de las uñas
		Alopecia
		Reacciones alérgicas (1,1%), incluidos angioedema y urticaria.
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Raras	Enfermedades ampollosas, incluidos necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
		Vasculitis cutánea
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones asintomáticas de la creatinina en sangre observadas en pruebas de laboratorio.
		Proteinuria
		Cistitis
	Raras	Cistitis hemorrágica
		Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia

La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento relacionadas con valores anormales en las pruebas de laboratorio se basa en los pacientes que presentan un cambio respecto al valor inicial de 2 o más grados CTC en los parámetros pertinentes de las pruebas de laboratorio.

*Esta reacción adversa puede producirse en asociación a otros trastornos de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observados con gefitinib.

**Se incluyen notificaciones aisladas de insuficiencia hepática 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 versus un 1,1% (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción de tipo EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía gefitinib.

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI en la población global fue de aproximadamente un 1% para ambos grupos de tratamiento. La mayoría de las notificaciones de reacciones adversas de 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. Una reacción adversa de tipo EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía placebo.

En un estudio de seguimiento poscomercialización en Japón (3.350 pacientes), la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían gefitinib fue de un 5,8%. El porcentaje de reacciones adversas de tipo EPI con resultado mortal fue de un 38,6%.

En un ensayo clínico de fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparaba gefitinib frente a la combinación de biquimioterapia antineoplásica con carboplatino/paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados en Asia con CPNM avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6% en el grupo de tratamiento con gefitinib frente a un 1,4% en el grupo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos de 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 erupción cutánea. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; 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 a gefitinib 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EB01

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.

Las mutaciones activadoras comunes del EGFR (deleción 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 [WJTOG3405]. 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.

Resistencia

La mayoría de tumores CPNM con mutaciones sensibilizantes de la cinasa del EGFR acaban por presentar resistencia al tratamiento con gefitinib, con una mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 1 año. En alrededor del 60% de los casos, la resistencia está asociada con una mutación secundaria T790M, para la que el tratamiento con EGFR TKIs dirigidos contra la mutación T790M puede ser considerado como la siguiente opción de línea de tratamiento. Se han notificado otros mecanismos potenciales de resistencia tras el tratamiento con agentes bloqueantes de la señal EGFR incluido: bypass de la señalización tales como amplificación de los genes HER2 y MET y mutaciones PIK3CA. El cambio fenotípico a cáncer de pulmón microcítico también se ha notificado en el 5-10% de los casos.

ADN Tumoral Circulante (ADNtc)

En el ensayo IFUM, se evaluó el estado de la mutación en muestras tumorales y del ADNtc obtenidas de plasma, usando el kit de Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Ambas muestras del ADNtc y tumorales fueron evaluables para 652 pacientes de los 1.060 seleccionados. La tasa de respuesta objetiva (TRO) en aquellos pacientes que presentaban la mutación tumoral y la mutación en el ADNtc fue del 77% (IC del 95%: del 66% al 86%) y en aquellos que presentaban solo la mutación tumoral, fue del 60% (IC del 95%: del 44% al 74%).

Tabla 2. Resumen del estado de mutación inicial en las muestras tumorales y de ADNtc en todos los pacientes elegidos evaluables para ambas muestras

Medida	Definición	Tasa IFUM % (IC)	IFUM N
Sensibilidad	Porcentaje de tumores con mutación que tienen mutación en el ADNtc	65,7 (55,8; 74,7)	105
Especificidad	Porcentaje de tumores sin mutación que no tienen mutación en el ADNtc	99,8 (99,0; 100,0)	547

Estos datos son consecuentes con el análisis exploratorio del subgrupo japonés, planificado previamente en el IPASS (Goto 2012). En ese estudio se empleó el ADNtc obtenido del suero, no del plasma para el análisis de la mutación del EGFR, empleando el Kit del Test de Mutación del EGFR (DxS) (N=86). En este estudio, la sensibilidad fue del 43,1%, la especificidad del 100%.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de primera línea

El ensayo de fase III aleatorizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes de Asia¹ con CPNM 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 3).

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

Tabla 3. Resultados de eficacia de gefitinib frente a carboplatino/paclitaxel en el estudio IPASS

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% respecto a la diferencia entre tratamientos ^a	Variable principal de Supervivencia libre progresión (SLP) ^{a,b}	Supervivencia global ^{a,b}
Global	1.217	43,0% frente a 32,2% [5,3%; 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m frente a 5,8 m $p < 0,0001$	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m frente a 17,4 m $p = 0,1087$
Con mutación del EGFR	261	71,2% frente a 47,3% [12,0%; 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m frente a 6,3 m $p < 0,0001$	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m frente a 21,9 m
Con mutación del EGFR	176	1,1% frente a 23,5% [-32,5%; -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m frente a 5,5 m $p < 0,0001$	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m frente a 12,7 m
Con mutación del EGFR desconocida	780	43,3% frente a 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [De 0,58 a 0,81] 6,6 m frente a 5,8 m $p < 0,0001$	HR 0,82 [De 0,70 a 0,96] 18,9 m frente a 17,2 m

a Los valores presentados son de gefitinib frente a carboplatino/paclitaxel.

b “m” es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% de la “hazard ratio” (HR)

N Número de pacientes aleatorizados.

HR “Hazard ratio” (“hazard ratios” < 1 a favor de gefitinib).

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación del EGFR hubo significativamente más pacientes del grupo de tratamiento con gefitinib que presentaron una mejoría en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer de pulmón en comparación con los del grupo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de calidad de vida de gefitinib frente a carboplatino/paclitaxel en el estudio IPASS

Población	N	Tasa de mejora de la QoL según la escala FACT L ^a %	Tasa de mejora de los síntomas según la LCS ^a %
Global	1.151	(48,0% frente a 40,8%) <i>p</i> = 0,0148	(51,5% frente a 48,5%) <i>p</i> = 0,3037
Con mutación del EGFR	259	(70,2% frente a 44,5%) <i>p</i> < 0,0001	(75,6% frente a 53,9%) <i>p</i> = 0,0003
Con mutación del EGFR	169	(14,6% frente a 36,3%) <i>p</i> = 0,0021	(20,2% frente a 47,5%) <i>p</i> = 0,0002

Los resultados de los índices de resultado de ensayos (Trial Outcome Index, TOI) avalaban los resultados obtenidos en las escalas FACT L y LCS.

a Los valores presentados son de gefitinib frente a carboplatino/paclitaxel.

N Número de pacientes evaluables para análisis de la calidad de vida.

QoL Calidad de vida (Quality of Life).

FACT L Evaluación funcional del tratamiento para cáncer de pulmón (Functional assessment of cancer therapy lung).

LCS Subescala del cáncer de pulmón (Lung cancer subscale).

En el ensayo IPASS, gefitinib demostró valores superiores de SSP, TRO, QoL y alivio de síntomas sin diferencia significativa en la supervivencia global en comparación con carboplatino/paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con CPNM localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores albergaron mutaciones activadoras de la tirosina cinasa del EGFR.

Pacientes tratados previamente

El ensayo de fase III aleatorizado INTEREST fue 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 (ver Tabla 5).

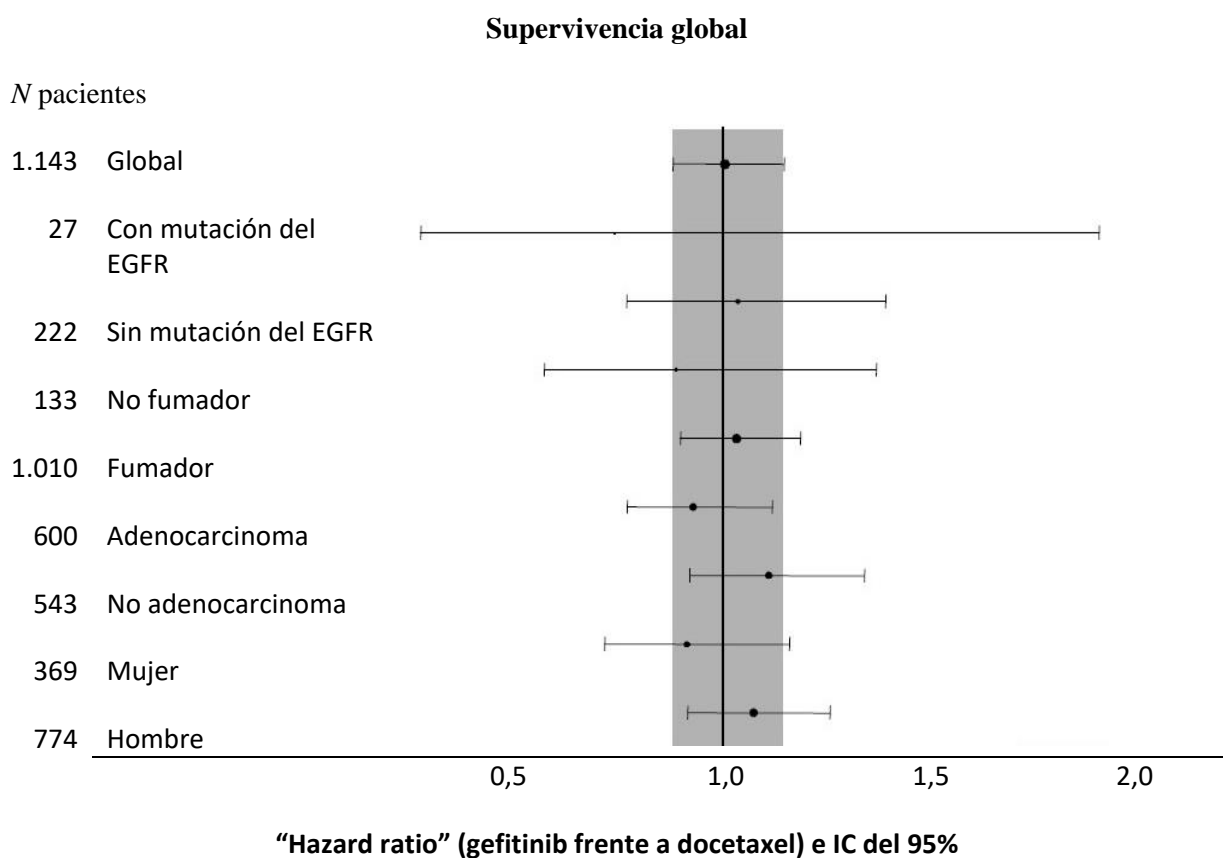
Tabla 5. Resultados de eficacia de gefitinib frente a docetaxel en el estudio INTEREST

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% respecto a la diferencia entre tratamientos ^a	Supervivencia libre de progresión ^{a,b}	Variable principal de Supervivencia global ^{a,b}
Global	1.466	9,1% frente a 7,6% [-1,5%; 4,5%]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m frente a 2,7 m <i>p</i> = 0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m frente a 8,0 m <i>p</i> = 0,7332
Con mutación del EGFR	44	42,1% frente a 21,1% [-8,2%; 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m frente a 4,1 m <i>p</i> = 0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m frente a 16,6 m <i>p</i> = 0,6043
Con mutación del EGFR	253	6,6% frente a 9,8% [-10,5%; 4,4%]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m frente a 2,6 m <i>p</i> = 0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m frente a 6,0 m <i>p</i> = 0,9131
Asiáticos ^c	323	19,7% frente a 8,7% [3,1%; 19,2%]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m frente a 2,8 m <i>p</i> = 0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m frente a 12,2 m <i>p</i> = 0,7711

No asiáticos	1.143	6,2% frente a 7,3% [-4,3%; 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m frente a 2,7 m $p = 0,1041$	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m frente a 6,9 m $p = 0,9259$
--------------	-------	-------------------------------------	---	---

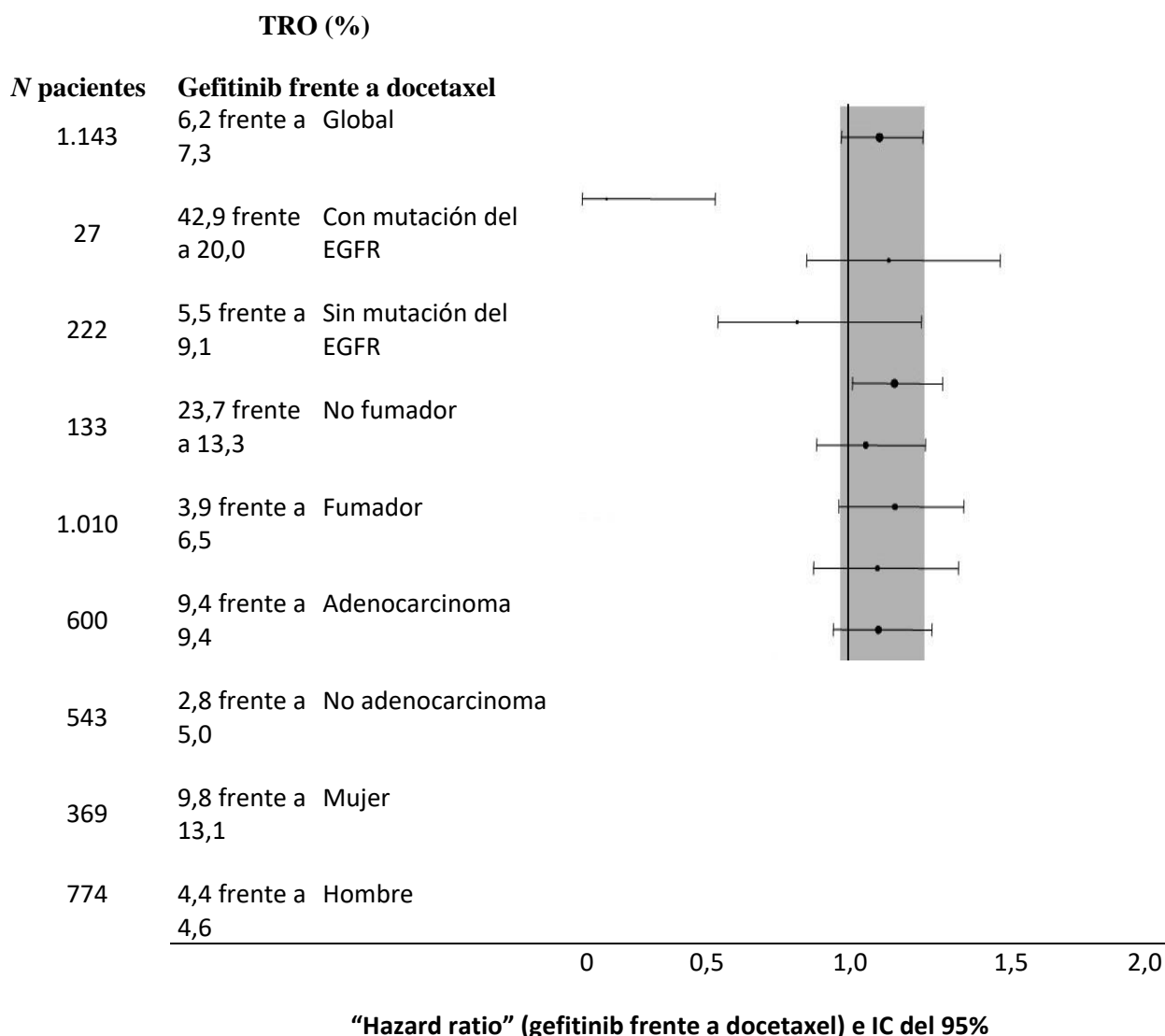
- a Los valores presentados son de gefitinib frente a docetaxel.
b “m” es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 96% de la HR de la supervivencia global en la población global o, en otros casos, intervalos de confianza del 95% de la HR.
c Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154.
N Número de pacientes aleatorizados.
HR “Hazard ratio” (“hazard ratios” < 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)



Análisis no ajustado	Población por protocolo (PP) para factores clínicos	Población por intención de tratar (ITT) para factores de biomarcadores
----------------------	---	--

Supervivencia libre de progresión



Análisis no ajustado

Población evaluable respecto a la respuesta (EFR)

El ensayo fase III aleatorizado ISEL, 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. Gefitinib no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza (ver Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de eficacia de gefitinib frente a placebo en el estudio ISEL

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% respecto a la diferencia entre tratamientos ^a	Tiempo hasta fracaso del tratamiento ^{a,b}	Variable principal de Supervivencia global ^{a,b,c}
Global	1.692	8,0% frente a 1,3% [4,7%; 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m frente a 2,6 m <i>p</i> = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m frente a 5,1 m <i>p</i> = 0,0871

Con mutación del EGFR	26	37,5% frente a 0% [-15,1%; 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m frente a 3,8 m $p = 0,7382$	HR NC NA frente a 4,3 m
Sin mutación del EGFR	189	2,6% frente a 0% [-5,6%; 7,3%]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m frente a 2,6 m $p = 0,5771$	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m frente a 5,9 m $p = 0,4449$
No fumador	375	18,1% frente a 0% [12,3%; 24,0%]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m frente a 2,8 m $p < 0,0001$	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m frente a 6,1 m $p = 0,0124$
Fumador	1.317	5,3% frente a 1,6% [1,4%; 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m frente a 2,6 m $p = 0,0707$	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m frente a 4,9 m $p = 0,2420$
Asiáticos ^d	342	12,4% frente a 2,1% [4,0%; 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m frente a 2,2 m $p = 0,0084$	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m frente a 5,5 m $p = 0,0100$
No asiáticos	1.350	6,8% frente a 1,0% [3,5%; 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m frente a 2,7 m $p = 0,0197$	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m frente a 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% de la HR.

c Prueba del orden logarítmico estratificada para el global; si no, modelo de riesgos proporcionales 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 se ha calculado la HR de la supervivencia global debido a que el número de acontecimientos es demasiado pequeño.

NA No alcanzada.

HR “Hazard ratio” (“hazard ratios” < 1 a favor de gefitinib).

El ensayo IFUM, multicéntrico y con un solo grupo se llevó a cabo en pacientes de raza blanca ($n = 106$) con CPNM con mutación activadora y sensibilizante del EFGR para confirmar que la actividad de gefitinib es similar en poblaciones de raza blanca y asiática. De acuerdo a la revisión del investigador, la TRO fue del 70% y la mediana de SLP de 9,7 meses. Estos datos son similares a los reportados en el estudio IPASS.

Estado de mutación del EGFR y características clínicas

En un análisis multivariante de 786 pacientes de raza blanca, se ha observado que las características clínicas de no fumador, histología de adenocarcinoma y sexo femenino son variables independientes de un estado de presencia de mutación del EGFR en los estudios de gefitinib* (ver Tabla 7). Los pacientes asiáticos también tienen una incidencia superior de tumores con mutación del EGFR.

Tabla 7. Resumen del análisis multivariante de regresión logística para identificar factores que predijeron de manera independiente la presencia de mutaciones del EGFR en 786 pacientes de raza blanca*

Factores que predijeron la presencia de una mutación del EGFR	Valor de <i>p</i>	Momio de la mutación del EGFR	Valor predictivo positivo (9,5% de la población global presentan mutación de EGFR [M+])
Hábito tabáquico	< 0,0001	6,5 veces superior en no fumadores que en fumadores	28/70 (40%) de no fumadores son M+. 47/716 (7%) de fumadores son M+.
Histología	< 0,0001	4,4 veces superior en adenocarcinoma que en no adenocarcinoma	63/396 (16%) de pacientes con histología de adenocarcinoma son M+. 12/390 (3%) de pacientes con histología de no adenocarcinoma son M+.
Sexo	0,0397	1,7 veces superior en mujeres que en hombres	40/235 (17%) de mujeres son M+. 35/551 (6%) de hombres son M+.

*Datos obtenidos de los siguientes estudios: INTEREST, ISEL, INTACT 1 y 2, IDEAL 1 y 2, INVITE

5.2 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 (ver secciones 4.4 y 4.5).

Distribución

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1400 l, lo que indica 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 glucoproteína ácida α 1.

Ciertos 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 CYP2D6 son las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de gefitinib.

Ciertos estudios *in vitro* han mostrado 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 ocho 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 mostrado *in vitro* que la formación de O-desmetil gefitinib se produce por medio de 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 ponderables 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 produce una acumulación de 2 a 8 veces, y se alcanzan niveles de estado estacionario después de 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 (por encima de 20 ml/min) del paciente.

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 con la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos en comparación con los controles sanos. Se observó un aumento medio 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 las de los pacientes con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión 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 preclínicos (*in vitro*) indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (por ejemplo, el intervalo QT). La experiencia clínica no ha mostrado una asociación causal entre la prolongación del intervalo QT y gefitinib.

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 embriofetal 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 por vía 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 carcinogénesis 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 solo con la dosis más alta (10 mg/kg/día). Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones, durante el que se observó un pequeño aumento de la incidencia de estos tumores en ratones macho con la dosis intermedia, y tanto en ratones macho como hembra con la dosis más alta. Los efectos alcanzaron significancia estadística para los ratones hembra, pero no para los machos.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (101)
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K30)
Laurilsulfato sódico
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio en cajas de 30 comprimidos recubiertos con película.
Blíster perforado de dosis unitarias de PVC/PVDC/aluminio en cajas de 30 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Los blísteres pueden estar envasados en bolsitas de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1321/001
EU/1/18/1321/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de septiembre de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Ardena Pamplona S.L. Polígono Mocholí
C/ Noáin, n.º 1
31110 Noáin (Navarra)
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
gefitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de gefitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

30 × 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a una temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1321/001
EU/1/18/1321/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

gefitinib mylan 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
gefitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
gefitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PERFORADO DE DOSIS UNITARIAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos
gefitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG gefitinib

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

1. Qué es Gefitinib Mylan y para qué se utiliza

Gefitinib Mylan contiene el principio activo gefitinib, el cual bloquea una proteína llamada “receptor del factor de crecimiento epidérmico” (EGFR). Esta proteína está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Gefitinib Mylan se emplea para tratar adultos con cáncer de pulmón no microcítico. Este cáncer es una enfermedad en la que se forman células malignas (cancerosas) a partir de los tejidos del pulmón.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gefitinib Mylan

No tome Gefitinib Mylan

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Gefitinib Mylan

- si tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón. Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con Gefitinib Mylan.
- si alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Gefitinib Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera 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 de los receptores 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 Gefitinib Mylan.

- Warfarina (un anticoagulante de administración por vía 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 farmacéutico antes de tomar Gefitinib Mylan.

Embarazo y lactancia

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

No tome Gefitinib Mylan si está en periodo de lactancia. Esto es por la seguridad de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Puede sentirse débil mientras está en tratamiento con este medicamento. Si esto pasa, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Gefitinib Mylan contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Gefitinib Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Gefitinib Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. 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 Gefitinib Mylan.

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 Gefitinib Mylan del que debe

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

Si olvidó tomar Gefitinib Mylan

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 o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 (frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, labios, lengua o garganta hinchadas, dificultad para tragar, habones, urticaria y dificultad 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 gefitinib y puede ser potencialmente mortal.
- 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:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- 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.
- Enrojecimiento o dolor de boca.
- Aumento de la enzima hepática alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar este medicamento.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sequedad de boca.
- 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 otra enzima hepática conocida como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar Gefitinib Mylan.
- 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).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- 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.
- Reacción cutánea en las palmas de las manos y plantas de los pies que incluye hormigueo, entumecimiento, dolor, hinchazón o enrojecimiento (conocido como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar o síndrome de mano y pie).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- 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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gefitinib Mylan

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, en el blíster y en la bolsita después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gefitinib Mylan

- El principio activo es gefitinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de gefitinib.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (101), crospovidona (tipo A), povidona (K30), laurilsulfato sódico y estearato de magnesio en el núcleo del comprimido. El recubrimiento del comprimido contiene alcohol polivinílico (E1203), macrogol

4000 (E1521), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Gefitinib Mylan son comprimidos marrones, redondos, biconvexos y recubiertos con película de aproximadamente 11,1 mm × 5,6 mm de dimensión, marcados con “250” por un lado y lisos por el otro.

Se presenta en blísteres de PVC/PVDC/aluminio en envases de 30 comprimidos recubiertos con película o en blísteres perforados de dosis unitarias de PVC/PVDC/aluminio en envases de 30 × 1 comprimidos recubiertos con película. Los blísteres pueden estar envasados en bolsitas de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Responsable de la fabricación

Ardena Pamplona S.L. Polígono Mocholí
C/ Noáin, n.º 1
31110 Noáin (Navarra)
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis SantéΤέλ: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 80000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.