

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IRESSA 250 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 163,5 mg de lactosa (como monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Los comprimidos son marrones, redondos, biconvexos, impresos con “IRESSA 250” por un lado y lisos por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IRESSA está indicado 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 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La posología recomendada de IRESSA es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de IRESSA, 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 IRESSA en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para IRESSA en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de 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 IRESSA y se considerará un tratamiento alternativo.

Forma de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido 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

Evaluación del estado de mutación del EGFR

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el 1,3% de pacientes que reciben IRESSA, 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 IRESSA y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con IRESSA y se tratará adecuadamente al paciente.

En un estudio farmacoepidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con CPNM que recibían IRESSA o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese IRESSA o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS ≥ 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50%), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los

pacientes tratados con gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (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 IRESSA o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentándose de forma poco frecuente como hepatitis (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. IRESSA 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). Los pacientes que toman warfarina y gefitinib concomitantemente deben ser monitorizados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas- H_2 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 IRESSA (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

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

Precauciones de uso adicionales

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 IRESSA, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración de IRESSA, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno reseado de forma incompleta, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependimoma en un ensayo 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 IRESSA. 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.

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

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

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80% en el AUC medio de gefitinib. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a gefitinib.

No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de este enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 (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 IRESSA. 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 la eficacia de IRESSA. Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. En voluntarios sanos, la administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 , dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47% (ver secciones 4.4 y 5.2).

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib

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

Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Otras interacciones potenciales

En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. IRESSA no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3). IRESSA está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con IRESSA (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de IRESSA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con gefitinib, se ha notificado astenia. Por lo tanto, los pacientes que experimenten este síntoma deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con IRESSA) las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios

comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3% de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.

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

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 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 (1,3%), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
		Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
Poco frecuentes	Pancreatitis, perforación gastrointestinal.	
Trastornos hepato-biliares	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 necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.	
	Vasculitis cutánea.	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre.
		Proteinuria.
		Cistitis.
Raras	Cistitis hemorrágica.	
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.

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

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

**La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada en el análisis combinado de los ensayos ISEL, INTEREST e IPASS fue del 1,5% (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos de la frecuencia notificada, ya que sus informes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o de que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% (10) pacientes en el grupo de gefitinib vs un 1,1% (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de la EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía gefitinib.

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue de aproximadamente un 1% para ambos brazos de tratamiento. La mayoría de las notificaciones de las reacciones adversas tipo EPI procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de EPI entre pacientes de esta raza que recibieron tratamiento con gefitinib y placebo fue de aproximadamente un 3% y un 4% respectivamente. Una reacción adversa del tipo EPI fue fatal, y ésta ocurrió en un paciente que recibía placebo.

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

En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparaba IRESSA frente a la combinación de quimioterapia carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con CPNM avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6% en el brazo de tratamiento con IRESSA versus un 1,4% en el brazo 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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas 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 IRESSA 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 IRESSA.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la protein quinasa; código ATC: L01XE02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de primera línea

El ensayo fase III aleatorizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia¹ con CPNM avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex-fumadores ocasionales (dejaron de fumar \geq 15 años atrás y fumaban \leq 10 paquetes año) o no fumadores (ver Tabla 2).

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

Tabla 2 Resultados de eficacia para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

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

a Los valores presentados son para IRESSA frente a carboplatino/paclitaxel.

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

N Número de pacientes aleatorizados.

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

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación positiva del EGFR, significativamente más pacientes tratados con IRESSA experimentaron una mejoría en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer de pulmón vs carboplatino/paclitaxel (ver Tabla 3).

Tabla 3 Resultados de calidad de vida para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

Población	N	Tasa de mejora FACT-L QoL^a %	Tasa de mejora de los síntomas de la LCS^a %
Global	1.151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
Mutación positiva del EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
Mutación negativa del EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

Los resultados de los índices del resultado del ensayo (“Trial Outcome Index”) avalaban los resultados de FACT-L y LCS.

^a Los valores presentados son de IRESSA frente a carboplatino/paclitaxel.

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

QoL Calidad de vida (“Quality of Life”).

FACT-L Valoración funcional del tratamiento para cáncer de pulmón (“Functional assessment of cancer therapy-lung”).

LCS Subescala de cáncer de pulmón (“Lung cancer subscale”).

En el ensayo IPASS, IRESSA demostró valores superiores de SLP, 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 quinasa del EGFR.

Pacientes pretratados

El ensayo 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 4).

Tabla 4 Resultados de eficacia para gefitinib versus docetaxel en el ensayo INTEREST

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos^a	Supervivencia libre de progresión^{ab}	Variable principal supervivencia global^{ab}
Global	1.466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Mutación positiva del EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Mutación negativa del EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiáticos ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
No Asiáticos	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a Los valores presentados son de IRESSA frente a docetaxel.

b “m” es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 96% para la “hazard ratio” (HR) de supervivencia global en la población global, o en otros casos intervalos de confianza al 95% para HR.

c Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154.

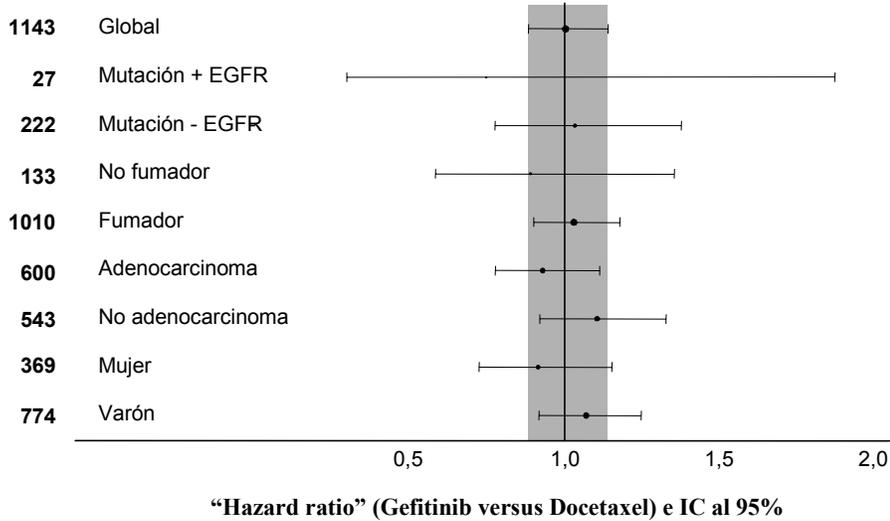
N Número de pacientes aleatorizados.

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

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

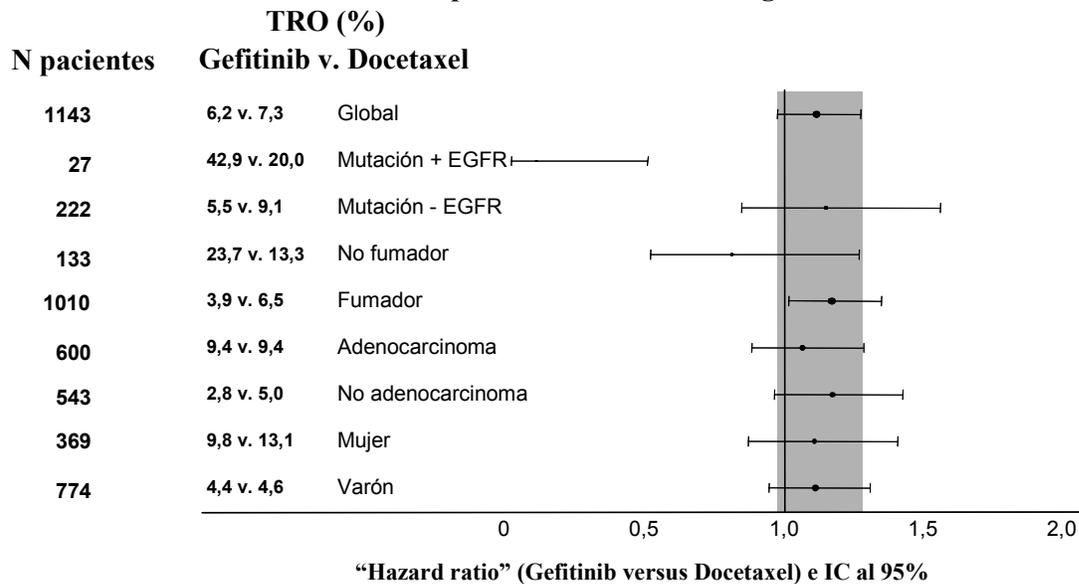
Supervivencia Global

N pacientes



Análisis no ajustado Población PP para factores clínicos Población ITT para factores de biomarcadores

Supervivencia Libre de Progresión



Análisis no ajustado Población 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. IRESSA no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza (ver Tabla 5).

Tabla 5 Resultados de eficacia para gefitinib versus placebo en el ensayo ISEL

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

a Los valores presentados son de IRESSA frente a placebo.

b “m” es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza al 95% para 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 calculado para la “hazard ratio” (HR) de supervivencia global ya que el número de acontecimientos es demasiado escaso.

NA No alcanzado.

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

El ensayo IFUM, multicéntrico y de un solo brazo, se llevó a cabo en pacientes Caucásicos (n=106) con CPNM con mutación activadora y sensibilizante del EGFR, para confirmar que la actividad de gefitinib es similar en poblaciones Caucásicas y Asiáticas. 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 multivariable de 786 pacientes caucásicos se ha observado que las características clínicas de no fumador, histología de adenocarcinoma, y sexo femenino son predictores independientes del estado de mutación positiva del EGFR* (ver Tabla 6). Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

Tabla 6 Resumen del análisis multivariable de regresión logística para identificar factores que predijeron independientemente la presencia de mutaciones del EGFR en 786 pacientes caucásicos*

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

*de los siguientes estudios: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

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 1.400 l indicando una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1.

Datos *in vitro* indican que gefitinib es un sustrato para la proteína de transporte de membrana Pgp.

Biotransformación

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2P6 son las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de gefitinib.

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

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente cinco metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil gefitinib, el cual es 14 veces menos potente que gefitinib en la inhibición del crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de gefitinib.

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

Eliminación

Gefitinib es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de gefitinib y sus metabolitos de menos del 4% de la dosis administrada.

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo fase I abierto en el que se administró una dosis única de 250 mg de gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos. Se observó un aumento promedio en la exposición a gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a gefitinib.

Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se mostró que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{24SS}) eran similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática grave debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes eran también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los datos de estudios *in vitro* indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardíaca (por ejemplo el intervalo QT). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.

Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró gefitinib a ratas durante la organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embrionario a la dosis más alta (30 mg/kg/día). Sin embargo en el conejo, se observó una reducción en los pesos fetales a dosis de 20 mg/kg/día y superiores. No existieron malformaciones inducidas por el compuesto en ninguna de las especies. Cuando se administró gefitinib a la rata durante la gestación y el parto, hubo una disminución en la supervivencia de las crías para una dosis de 20 mg/kg/día.

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

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica
Povidona (K29-32) (E1201)
Laurilsulfato sódico
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Macrogol 300
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

3 blísteres unidos con un envoltorio tubular laminado de aluminio en una caja.

Tamaño de envase de 30 comprimidos recubiertos con película. 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

AstraZeneca AB
S-151 85
Sodertalje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

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

Fecha de la primera autorización: 24/06/2009

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

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Reino Unido

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y 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 TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluida 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

IRESSA 250 mg comprimidos recubiertos con película
gefitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido 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

30 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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

AstraZeneca AB
S-151 85
Sodertalje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IRESSA

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER/ ENVOLTORIO TUBULAR DE LÁMINA DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IRESSA 250 mg comprimidos
gefitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto : información para el paciente

IRESSA 250 mg comprimidos recubiertos con película 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 IRESSA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IRESSA
3. Cómo tomar IRESSA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IRESSA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IRESSA y para qué se utiliza

IRESSA 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.

IRESSA 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 IRESSA

No tome IRESSA

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

Advertencias y precauciones

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

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

Niños y adolescentes

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

Uso de IRESSA con otros medicamentos

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

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

- Fenitoína o carbamazepina (para la epilepsia).
- Rifampicina (para la tuberculosis).
- Itraconazol (para infecciones por hongos).
- Barbitúricos (un tipo de medicamento empleado para problemas de sueño).
- Plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, usado para la depresión y ansiedad).
- Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas-H₂ y antiácidos (para úlceras, indigestión, ardor de estómago y para reducir ácidos en el estómago).

Estos medicamentos pueden afectar al mecanismo por el que actúa IRESSA.

- Warfarina (un anticoagulante oral para prevenir coágulos sanguíneos). Si está tomando un medicamento que contiene este principio activo, su médico puede necesitar realizarle análisis de sangre más a menudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar IRESSA.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, puede estarlo o está en periodo de lactancia.

Se recomienda que evite quedarse embarazada durante el tratamiento con IRESSA, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.

No tome IRESSA si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

IRESSA tiene una influencia nula o insignificante sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

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

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

3. Cómo tomar IRESSA

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

- La dosis recomendada es un comprimido de 250 mg al día.
- Tome el comprimido aproximadamente a la misma hora cada día.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- No tome antiácidos (para reducir el nivel de ácido de su estómago) 2 horas antes o 1 hora después de tomar IRESSA.

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 IRESSA del que debe

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

Si olvidó tomar IRESSA

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, IRESSA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

- muy frecuentes: que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- raros: que afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raros: que afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

- Reacción alérgica (poco frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad para tragar, habones y dificultades para respirar.
- Dificultad grave para respirar, o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar, posiblemente con tos o fiebre. Esto puede significar que tiene una inflamación de los pulmones denominada “enfermedad pulmonar intersticial”. Esto puede afectar aproximadamente a 1 de cada 100 pacientes que toman IRESSA y puede suponer un riesgo para la vida.
- Reacciones cutáneas graves (raras) que afectan a zonas extensas de su cuerpo. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento, dolor, úlceras, ampollas, y descamación de la piel. También puede afectar a los labios, nariz, ojos y genitales.
- Deshidratación (frecuentes) causada por diarrea persistente o grave, vómitos (ganas de vomitar), náuseas (sensación de malestar) o pérdida del apetito.
- Problemas oculares (poco frecuentes), como dolor, enrojecimiento, ojos llorosos, sensibilidad a la luz, cambios en la visión o retraimiento de las pestañas. Esto puede significar que tiene una úlcera en la superficie del ojo (córnea).

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:**Efectos adversos muy frecuentes**

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas

- Reacciones cutáneas como erupción de tipo acné, que a veces se presenta como picor con sequedad y/o grietas en la piel
- Pérdida de apetito
- Debilidad
- Sequedad, enrojecimiento o dolor de boca
- Aumento del enzima hepático alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar IRESSA.

Efectos adversos frecuentes

- Sequedad, enrojecimiento o picor de ojos
- Enrojecimiento y dolor de párpados
- Problemas en las uñas
- Pérdida de cabello
- Fiebre
- Hemorragia (como sangrado por la nariz o sangre en su orina)
- Proteínas en su orina (se detecta en un análisis de orina)
- Aumento de bilirrubina y de otro enzima hepático conocido como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar IRESSA
- Aumento de niveles de creatinina en los análisis de sangre (relacionado con la función del riñón)
- Cistitis (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente)

Efectos adversos poco frecuentes

- Inflamación del páncreas. Los síntomas incluyen dolor muy grave en la parte superior del área del estómago y náuseas y vómitos intensos.
- Inflamación del hígado. Los síntomas pueden incluir una sensación de malestar general, con o sin posible ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos). Este efecto adverso es poco frecuente; sin embargo, algunos pacientes han fallecido debido a ello.
- Perforación gastrointestinal.

Efectos adversos raros

- 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 [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IRESSA

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster y el envoltorio tubular de lámina después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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 IRESSA

- El principio activo es gefitinib. Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib.
- Los demás componentes (excipientes) son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica, povidona (K29-32) (E1201), laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), macrogol 300, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

IRESSA es un comprimido redondo marrón, marcado con “IRESSA 250” por un lado y liso por el otro.

IRESSA se presenta en envases de tipo blíster que contienen 30 comprimidos. El blíster puede estar precortado o no precortado.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
S-151 85, Sodertalje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Reino Unido

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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.