

**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.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 163,5 mg de lactosa (como monohidrato)

Cada comprimido contiene 3,86 mg de sodio.

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 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 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, 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 gefitinib 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  $\leq$  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

El comprimido se puede tomar vía oral 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 considere el uso de IRESSA 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 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 gefitinib o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese IRESSA 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 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 ( $\geq$  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). 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 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*

IRESSA 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*

IRESSA contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio 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 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 resecado 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 unependimoma 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, 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 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. 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  $\geq 5$  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**

### 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 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). Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta 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 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.

##### Tabla de reacciones adversas

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**

<b>Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia</b>		
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,	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), a menudo

torácicos y mediastínicos		grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2)
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2)
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1)
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1)
	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia
		Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1)
Poco frecuentes	Pancreatitis	
	Perforación gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanino 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
		Reacciones alérgicas (1,1%), incluyendo angioedema y urticaria
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrolisis 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 y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1)
	Frecuentes	Pirexia

La frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos 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 adversa puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con gefitinib.

\*\*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 versus 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 [Apéndice 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 sintómicamente; 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: 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 del 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 S768I 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 quinasa del EGFR acaban por desarrollar resistencia al tratamiento con IRESSA, con una mediana de tiempo a 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 de células pequeñas 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 en los que la mutación tumoral y la mutación en el ADNtc eran positivas fue del 77% (IC al 95%: 66% a 86%) y en aquellos en los que sólo la mutación tumoral fue positiva 60% (IC al 95%: 44% a 74%).

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

<b>Medida</b>	<b>Definición</b>	<b>Tasa IFUM % (IC)</b>	<b>IFUM N</b>
Sensibilidad	Proporción de tumores M+ que son M+ en el ADNtc	65,7 (55,8, 74,7)	105

Medida	Definición	Tasa IFUM % (IC)	IFUM N
Especificidad	Proporción de tumores M- que son M- 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 fase III aleatorizado en primera línea IPASS fue llevado a cabo en pacientes en Asia<sup>1</sup> 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 3).

<sup>1</sup>China, Hong Kong, Indonesia, Japón, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y Tailandia.

**Tabla 3 Resultados de eficacia para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS**

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos <sup>a</sup>	Variable principal Supervivencia libre de progresión (SLP) <sup>a,b</sup>	Supervivencia global <sup>ab</sup>
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 4).

**Tabla 4 Resultados de calidad de vida para gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS**

Población	N	Tasa de mejora FACT-L QoL <sup>a</sup> %	Tasa de mejora de los síntomas de la LCS <sup>a</sup> %
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.

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup>) en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (ver Tabla 5).

**Tabla 5 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 <sup>a</sup>	Supervivencia libre de progresión <sup>ab</sup>	Variable principal supervivencia global <sup>ab</sup>
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] <sup>c</sup> 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

<b>Población</b>	<b>N</b>	<b>Tasas de respuesta objetiva e IC al 95% para la diferencia entre tratamientos<sup>a</sup></b>	<b>Supervivencia libre de progresión<sup>ab</sup></b>	<b>Variable principal supervivencia global<sup>ab</sup></b>
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 <sup>c</sup>	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.

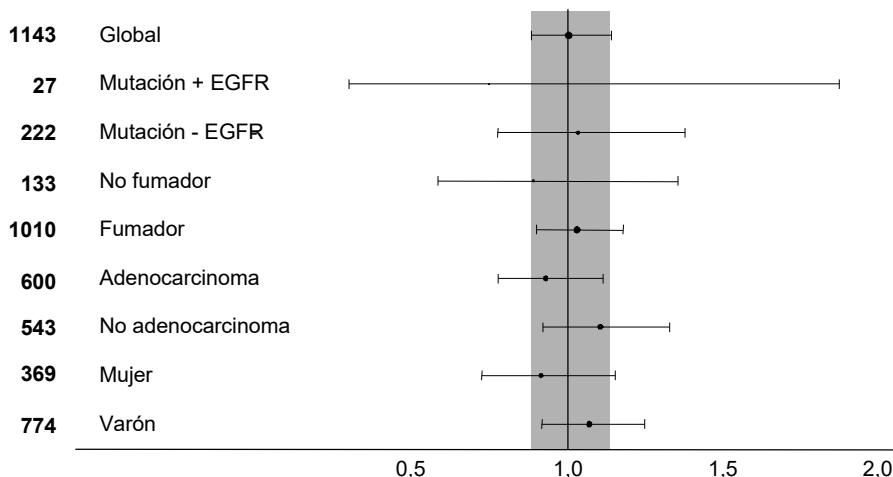
N Número de pacientes aleatorizados.

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 aleatorizadas)**

## Supervivencia Global

### N pacientes



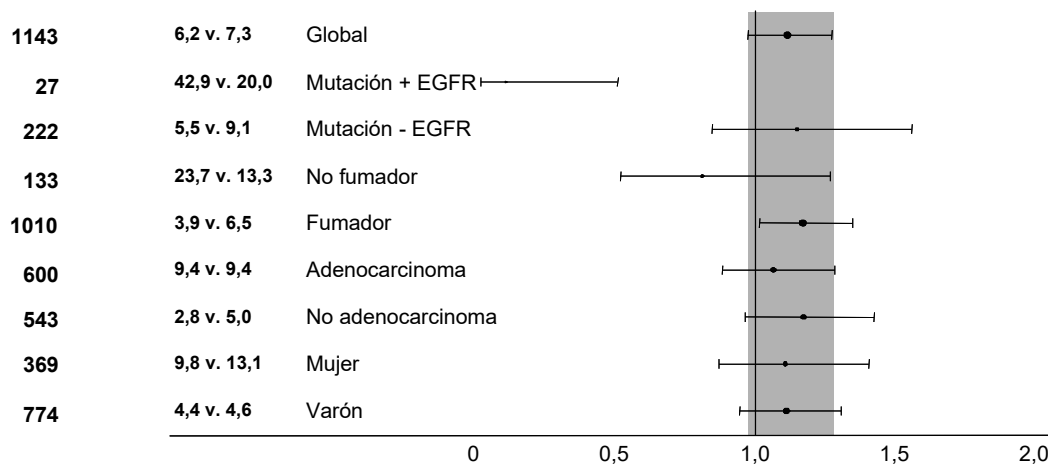
“Hazard ratio” (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%

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

## Supervivencia Libre de Progresión

### TRO (%)

### N pacientes    Gefitinib v. Docetaxel



“Hazard ratio” (Gefitinib versus Docetaxel) e IC al 95%

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 6).

**Tabla 6 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 <sup>a</sup>	Tiempo hasta fracaso del tratamiento <sup>ab</sup>	Variable principal supervivencia global <sup>abc</sup>
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 <sup>d</sup>	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 7). Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

**Tabla 7 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 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 cardiaco (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 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.

**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.

Tres 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

SE-151 85

Södertälje

Suecia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/526/001 blíster troquelado

EU/1/09/526/002 blíster no troquelado

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

Fecha de la primera autorización: 24/junio/2009

Fecha de la última revalidación: 23/abril/2014

## **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 de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe incluir el nombre y dirección del Responsable de la fabricación de ese lote.

## **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)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs 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 titular de la autorización de comercialización (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 y sodio. 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  
SE-151 85  
Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/526/001 blíster troquelado  
EU/1/09/526/002 blíster no troquelado

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

iressa

**17. IDENTIFICACIÓN ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICACIÓN ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**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.

##### **Otros medicamentos e IRESSA**

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-H<sub>2</sub> 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. Esto es por la seguridad de su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentirse débil mientras está en tratamiento con IRESSA. Si esto pasa, no conduzca ni use 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.

### **IRESSA contiene sodio**

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

## **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 sufren.

#### **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 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 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 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.

**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 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)

**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 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  
SE-151 85, Södertälje  
Suecia

### Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**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) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**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 22 245 73 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 (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**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>.