

BINITIF®
GEFITINIB 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

Gefitinib	250,0 mg
Lactosa anhidra CD	163,5 mg
Celulosa microcristalina PH 112	50,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,5 mg
Croscarmelosa Sódica	20,0 mg
Povidona K30	10,0 mg
Estearato de Magnesio	5,0 mg
Alcohol polivinílico	6,00 mg
Dióxido de titanio	3,75 mg
Polietilenglicol	3,03 mg
Talco	2,22 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L 01XE02

INDICACIONES

BINITIF® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR-TK.
BINITIF® está indicado para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK-EGFR).
BINITIF® está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1: ErbB1]) han sido identificados como los elementos clave 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 yes un tratamien- to efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea de tratamiento. No se ha demostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

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 solubilidad alterada de gefitinib en el estómago (*ver Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones*).
Distribución

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1400 litros 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 alfa1.

Datos *in vitro* indican que gefitinib es un sustrato de la proteína de transpor- te de membrana Pgp.

Metabolismo

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

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

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente 5 metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil gefitinib, el cual es 14 veces

menos potente que gefitinib en la inhibición del crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de gefitinib.

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

Eliminación

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

El clearance 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 1vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario después de 7 a 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo de fase 1abierto en el que se administró una dosis única de 250 mg de gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos.

Se observó un aumento promedio en la exposición a gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a gefitinib.

Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se observó que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclara miento plasmático total (CmaxSS) y la exposición en el estado estacionario (AUC₂₄₅₅) fueron similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática severa debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes son también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Población pediátrica:

BINITIF® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. No existe una recomendación de uso específica para BINITIF® en la población pediátrica para la indicación de Cáncer de pulmón a células no pequeñas.

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina >20 ml/min. Solamente se dispone de datos limitados en pacientes con clearance de creatinina menor de 20 ml/min y se aconseja tener precaución en estos pacientes (*ver Propiedades farmacoci- néticas*).

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Metabolizadores lentos del CYP2D6:

No se recomienda un ajuste específico de dosis en pacientes que presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar eventos adversos (*ver Propiea- des farmacocinéticas*).

Ajuste de dosis por toxicidad:

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

Forma de administración

Los comprimidos se toman por vía oral, durante o alejados de las comidas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos pueden tomarse enteros, bebiendo agua, o dispersos en agua.

Para la dispersión, sin romper el comprimido, se debe colocar en medio vaso de agua potable (no gasificada) y agitar ocasionalmente el vaso hasta que el comprimido se disperse (puede tardar alrededor de 20 minutos). No se debe utilizar otro líquido distinto de agua. La dispersión debe tomarse inmediata- mente una vez que el comprimido se haya dispersado por completo (dentro de los 60 minutos), luego se enjuaga el vaso con agua, la cual también debe beberse.

La dispersión también puede administrarse a través de un tubo nasogástrico o una sonda.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de sus excipientes.
- Lactancia (ver Embarazo y Lactancia)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Evaluación del estado de mutación del EGFR:

Antes de utilizar Gefitinib como tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, es importante realizar una evaluación de la mutación del EGFR del tejido tumoral. - Si la muestra de tejido no puede ser evaluada, se puede utilizar ADN circulante obtenido del plasma.

Para evitar falsos negativos o falsos positivos, solo deben utilizarse ensayos robustos, confiables y sensibles, con demostrada utilidad para la determina- ción del estado de mutación del EGFR del tumor o de ADN circulante (*ver Propiedades Farmacodinámicas*).

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

En el 1,3% de los pacientes tratados con BINITIF®, se observó ILD, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal (*ver Reacciones Adversas*). Los fatores de riesgo observados fueron género masculino, antecedentes de tabaquismo, evidencia tomográfica de disminución del parénquima pulmonar (menor 50%), enfermedad intersticial pulmonar preexistente, edad mayor a 55, ECOG 2, diagnóstico < de 6 meses, enfermedad cardiaca previa. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con BINITIF® y debe evaluarse inmediata- mente al paciente. Si se confirma ILD, se debe discontinuar el tratamiento con BINITIF® y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

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 Reacciones Adversas*).

Se han observado reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos llevó a resultados mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento si los cambios producidos son graves.

Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática por cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de gefitinib (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

PRECAUCIONES

Precauciones de uso adicionales

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan:

- Diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia, ya que estos pueden conducir indirectamente a deshidratación.
- Estos síntomas deben ser tratados como se indique clínicamente (*ver*

Reacciones adversas).

· 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 BINITIF®, y si los síntomas no se resuelven, o si estos ocurren tras la reinstauración de BINITIF®, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo fase 1/11 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 un ependimoma en un ensayo de gefitinib solo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas tratados con gefitinib.

Se reportó perforación gastrointestinal en pacientes administrados con gefitinib. En la mayoría de los casos esto está asociado con otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, antecedentes subyacentes de ulceración GI, edad, tabaquismo o metástasis intestinal en los sitios de perforación.

Interacciones con otros productos medicinales: Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 (como por ej.: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparaciones herbales que contengan la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de Gefitinib y disminuir las concentraciones plasmáticas lo que podría reducir la efectividad.

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (ej., 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 metabolizadores pobres del CYP2D6, el aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib podría ser mayor. Al iniciar un tratamiento con un inhibidor el paciente debe monitorearse minuciosamente para detectar la aparición de reacciones adversas.

No se dispone de datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 en dos veces (*ver Características Farmacológicas*). Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.

Anticoagulantes

Se han observado elevaciones del INR (Relación Normalizada Internacional) y/o eventos de sangrado en pacientes que tomaban Warfarina concomitan- temente con Gefitinib. Aquellos pacientes que tomen Warfarina concomitan- temente con Gefitinib deben monitorearse por cambios en el tiempo de protrombina o el INR.

Antácidos

Los medicamentos que pueden producir un aumento significativo del pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas-H2, así como la toma regular de antiácidos muy cerca de la toma de Gefitinib) pueden reducir la biodisponibilidad de Gefitinib y por ende las concentraciones en plasma, posiblemente reduciendo la efectividad (*ver Propiedades Farmaco- cinéticas -Absorción*).

Vinorelbina

Datos extraídos de un estudio clínico Fase II, donde se usó Gefitinib y Vinorelbina concomitantemente, indican que Gefitinib puede exacerbar los efectos neutropénicos de la Vinorelbina.

Lactosa

BINITIF® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros en cuanto a la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o mala absorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

El metabolismo de Gefitinib es a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) ya través de CYP2D6.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

Estudios *in vitro* demostraron que Gefitinib es un sustrato de la glicoproteína de este hallazgo *in vitro*.

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el clearance de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (ej. Ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentra- ciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que estas reacciones adversas están relacionadas con la dosis

y la exposición. El aumento podría ser más alto en pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6.

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 voluntarios sanos. El paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas a Gefitinib en situaciones de tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

No se dispone de datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 en dos veces (*ver Características Farmacológicas*). Si se inicia un tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente controlado para detectar posibles reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib

Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de gefitinib. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (ej. Fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

El tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) en voluntarios sanos redujo el AUC medio de gefitinib en un 83% (*ver Advertencias y Precauciones*).

Las sustancias que causan una elevación sostenida significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de gefitinib. Dosis altas de antiácidos de corta acción pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. La administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 en voluntarios sanos, dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47% (*ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib:

Estudios *in vitro* demostraron 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 podría ser potencialmente relevante para sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considera el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para productos con una ventana terapéutica estrecha.

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

Otras interacciones potenciales:

Se han reportado elevaciones del INR y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina concomitantemente (*ver Advertencias y Precauciones*).

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil:

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

Embarazo:

No se dispone de datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (*ver Datos pre clínicos de seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debería utilizarse gefitinib durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si gefitinib se excreta en la leche materna. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas (*ver datos preclínicos de seguridad*). Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto, debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento con gefitinib (*ver Contraindicaciones*).

Genotoxicidad

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

BINITIF® 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, en un análisis combinado de los ensayos clínicos de fase III, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy Frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100 < 1/10$

Poco Frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos publicados. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1- Reacciones adversas

Clasificación de órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 o 2)
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y ojo seco", principalmente leve (CTC grado 1)
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces asociado con crecimiento aberrante de las pestañas
		Queratitis (0,12%)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epixtasis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial 1.3%), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se reportan casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o Moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2)
		Náuseas, principalmente leve (CTC grado 1).
		Estomatitis, principalmente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación, secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o Anorexia.
		Boca seca* predominante-mente leve (CTC grado 1).
Trastornos hepatoiliares	Poco frecuentes	Pancreatitis; perforación gastrointestinal
	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
		Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
		Elevaciones de la bilirrubina total principalmente leves a moderadas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hepatitis ***
	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, Principalmente Rush pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces

		con picazón y sequedad cutánea, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas.
		Alopecia.
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas", incluyendo angioedema y urticaria
	Raros	Estados bullosos incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
		Vasculitis cutánea.
	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre.
		Proteinuria.
		Cistitis.
	Raros	Cistitis hemorrágica.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuente	Pirexia
Sistema hematológico	Poco frecuentes	Hemorragia tumoral Eventos de tipo leucémico. Eventos de tipo cerebro-vasculares.

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

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

** La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica reportada 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 reportada. Ya que sus reportes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

*** Esto incluye reportes aislados de insuficiencia hepática que en algunos casos dio lugar a resultados mortales.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis por Gefitinib. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular la diarrea grave debe ser tratada como se indique clínicamente. En un estudio, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1500 mg a 3500 mg. La exposición de Gefitinib en este estudio no aumento con el aumento de la dosis, las reacciones adversas fueron en la mayoría leves a moderadas en gravedad, y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Gefitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767 /4808 -2655

CONSERVACION:

Conservar entre 15°C Y 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

BINITIF® / GEFITINIB 250 mg, comprimidos recubiertos: envases contienen- do 14, 28, o 30 comprimidos recubiertos en blisters.

Todo medicamento cuyo principio activo sea Gefitinib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

El Gefitinib debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. 58.728
Elaborado por Eczone Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina



Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina
(54 11)4551 5109
Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674
Fecha última revisión: Noviembre 2017